

Epilepsias del lóbulo temporal

Editores: José William Cornejo Ochoa
María Eugenia Toro Pérez

Medellin-Colombia, Marzo de 2011

Las Epilepsias del lóbulo temporal

ISBN: 978-958-8483-13-9

EDITORES:

José William Cornejo Ocho
María Eugenia Toro Pérez

DISEÑO DE CARATULA:

Juan Miguel Saldarriaga Díaz

DISEÑO E IMPRESIÓN:

Graphic Services
Comunicación Visual S.A.S.
Cel: 312 782 28 26

El contenido de cada uno de los artículos es responsabilidad exclusiva del autor

Índice de Autores

René Andrade Machado

Neurólogo, Epileptólogo, Máster en Psicología Profesor e investigador auxiliar. Coordinador de epilepsia Instituto de Neurología y Neurocirugía, Facultad de Medicina Manuel Fajardo Universidad Médica de La Habana. Habana. Cuba.

Juan Carlos Arango Viana

Patólogo, Neuropatólogo, Ph.D, Profesor titular Universidad de Antioquia, Miembro Grupo de cirugía de epilepsia Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

Juan Fernando Arias Montoya

Neurocirujano Universidad de Antioquia, Neurocirujano funcional Hospital Italiano Buenos Aires, Argentina, Grupo Neural Clínica Soma. Medellín. Colombia.

Juliana Acosta Uribe

Joven Investigadora Departamento de Cirugía, Servicio Neurocirugía, Universidad de Antioquia. Grupo de Investigación Sinapsis. Medellín. Colombia.

Margarita Minou Báez Martín

Médica especialista de II grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora e Investigadora Auxiliar Servicio Neurofisiología Clínica y laboratorio de Potenciales Evocados. Centro Internacional de Restauración Neurológica. Programa Cirugía de Epilepsia Centro internacional de Restauración Neurológica CIREN. Grupo de Estudio en Neurociencias Iberoamericano en red, Habana. Cuba.

Jairo Bustamante Betancur

Neuroanatomista, Neurólogo, Instituto Neurológico de Antioquia. Medellín. Colombia.

Dagoberto Cabrera Hemer

Neurólogo, Neuropediatra, profesor Neurología Infantil y miembro del Grupo de cirugía de epilepsia Universidad de Antioquia. Investigador Grupo Pediaciencias. Medellín. Colombia.

Hans Carmona Villada

Neurocirugía Funcional y Estereotáxica Universidad de Freiburg, Alemania, Neurocentro Instituto de Epilepsia y Parkinson del Eje Cafetero, Profesor Asistente Facultad de Ciencias de la Salud Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira. Colombia.

- Jaime Carrizosa Moog** Neurólogo Infantil, Profesor Asociado Departamento de Pediatría y Puericultura, Servicio de Neurología Infantil, miembro Grupo de cirugía de epilepsia U de A, Jefe Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Investigador Grupo Pediciencias. Medellín. Colombia.
- José William Cornejo Ochoa** Neurólogo, Neuropediatra, Msc Epidemiología Clínica, Diploma asistente Extranjero Neurología Infantil, Facultad de Medicina René Descartes, Universidad de París V. Profesor Titular Neurología Infantil, Departamento de Pediatría, miembro Grupo de cirugía de epilepsia Universidad de Antioquia. Coordinador Programa de Postgrado Neurología Infantil, Universidad de Antioquia, Coordinador Grupo de Investigación Pediciencias, Medellín. Colombia.
- Rodrigo Díaz Posada** Neurocirujano Universidad de Antioquia, Msc Educación, Miembro del Grupo de cirugía de epilepsia, Jefe servicio Neurocirugía HUSVP. Medellín. Colombia.
- Luz Marina Galeano Toro** Psicóloga, Msc en Neuropsicología Clínica, Neuropsicóloga Clínica Instituto Neurológico de Antioquia. Medellín. Colombia.
- Arlety García Espinosa** Psiquiatra, Especialista en Medicina General Integral Hospital Psiquiátrico de la Habana Eduardo Bernabé Dupumgé, Universidad Médica de la Habana. Habana. Cuba.
- María Eugenia García Navarro** Licenciada en Psicología. Master en Neurociencias Clínicas. Investigadora Auxiliar. Departamento Neuropsicología Centro Internacional de Restauración Neurológica CIREN Habana Cuba. Programa Cirugía de Epilepsia Centro internacional de Restauración Neurológica CIREN, Habana. Cuba.
- Adriana Goicoechea Astencio** Neuróloga, Epileptóloga, Instituto de Neurología y Neurocirugía, Facultad de Medicina Manuel Fajardo Universidad Médica de la Habana. Habana. Cuba.
- Diego Alberto Herrera Jaramillo** Neurorradiólogo Universidad de Antioquia, Cedimed. Medellín. Colombia.
- Marta Elena Jiménez Jaramillo** Neuróloga, Neurofisióloga, Coordinadora Unidad de Neurofisiología, Programa de Cirugía de Epilepsia Instituto Neurológico de Antioquia. Medellín. Colombia.
- Shirley J. Jolianiz Roa** Joven Investigadora Departamento de Cirugía, Servicio Neurocirugía Universidad de Antioquia. Grupo de Investigación Sinapsis. Medellín. Colombia.
- Mónica María Massaro Ceballos** Médica, Msc en Epidemiología, Coordinadora Investigación y Docencia Instituto Neurológico de Antioquia. Medellín. Colombia.



- Lilia María Morales Chacón** Doctora en Ciencias Médicas, Investigadora y Profesora Titular Jefe Servicio Neurofisiología Clínica Programa Cirugía de Epilepsia, Centro Internacional de Restauración Neurológica. Cuba. Grupo de Estudio en Neurociencias Iberoamericano en red, Habana. Cuba.
- Blair Ortiz Giraldo** Pediatra Universidad de Antioquia, Residente Neurología Infantil Universidad de Antioquia. Investigador Grupo Pediciencias. Medellín. Colombia.
- David Antonio Pineda Salazar** Neurólogo, Neuropsicólogo, Profesor Titular Servicio de Neurología, Grupo de Neuropsicología y Conducta, miembro Grupo de cirugía de epilepsia, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.
- Nicolás Pineda Trujillo** Biólogo Msc, PhD Grupo Mapeo Genético Departamento de Pediatría Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia
- Ana Carolina Sierra Montoya** Pediatra, Residente de Neurología Infantil Universidad de Antioquia. Investigadora Grupo Pediciencias. Medellín. Colombia.
- Rodrigo Andrés Solarte Mila** Médico General Universidad del Cauca, Neurólogo Universidad de Antioquia, Profesor Neurología y Neuropediatría Universidad de Antioquia, Epileptólogo Universidad Henri Poincaré -LFCE- Francia, Neurólogo IPS de la Universidad de Antioquia, Director Laboratorio de Correlación ElectroClínica CEC-LAB-Medellín. Colombia.
- María Eugenia Toro Pérez** Neuróloga, Especialista en Sueño, Profesora Auxiliar Universidad de Antioquia, Jefe del servicio de Neurología Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.
- Otto Trápaga Quincoses** Máster en Neurociencias Clínicas Investigador asistente y Profesor agregado Programa Cirugía de Epilepsia, Centro Internacional de Restauración Neurológica, CIREN, Cuba. Grupo de Estudio en Neurociencias Iberoamericano en red, Habana. Cuba.
- Carlos Santiago Uribe Uribe** Neurólogo. Profesor Honorario y Profesor de Cátedra de Neurología Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.
- Sergio Alberto Vargas Vélez** Radiólogo CES, Neurorradiólogo INNN México. Profesor Neurradiología Universidad de Antioquia, Cedimed, Miembro Grupo de cirugía de epilepsia Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.
- José Fernando Zapata Berruecos** Médico, Msc. Matemáticas Aplicadas. Doctorado en Ciencias Médicas. Instituto Neurológico de Antioquia. Medellín. Colombia.

Prólogo

Este segundo libro “Epilepsias del Lóbulo Temporal” en su primera edición, es el resultado de un deseo del personal docente e investigador del servicio de neurología infantil de la Universidad de Antioquia y de las instituciones dedicadas a la epilepsia en Colombia y en Cuba; es además la continuación de un primer tomo que con el nombre de “Las Epilepsias: Estado Actual”, fue publicado en el año 2010 por los editores William Cornejo Ochoa, Nicolás Pineda Trujillo y Angélica Arteaga Arteaga, con la colaboración de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, las distintas entidades dedicadas a la epilepsia en Medellín y en Cuba, donde el Instituto de Neurología y Neurocirugía y el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREM) de la Habana – Cuba, también dieron su apoyo compartiendo su experiencia y resultados de sus investigaciones en el área y que ustedes podrán disfrutar en la lectura de los respectivos capítulos.

Debido a la dificultad para encontrar en la literatura mundial y latinoamericana un libro que incluya como un todo los avances en neuroanatomía, neuropatología, epidemiología, clínica, genética molecular, neuroradiología, neurofisiología, el impacto sicosocial, tratamiento médico y neuroquirúrgico y pronóstico; se agrupó en los 27 capítulos que conforman el libro “Epilepsias del Lóbulo Temporal”, los grandes avances sobre este tema.

El intercambio de conocimientos con otros grupos de investigadores existentes en Colombia y en Cuba y el saber y experiencia investigativa de sus autores, personas versadas en cada uno de los temas enunciados, hace del libro una indispensable fuente de consulta para los estudiantes de pregrado en medicina, posgrado en neurología clínica, neurología infantil y neurocirugía como también para especialistas en otras áreas con interés en las epilepsias.

Estoy convencido que esta obra se convertirá a nivel nacional y latinoamericano en una fuente de permanente consulta.

Los felicito por la ardua labor que se han impuesto y los invito a que cada año publiquen un nuevo libro sobre otras formas específicas de las epilepsias y que la colaboración científica e investigativa sea cada vez más amplia entre los diversos estamentos del país y a nivel

internacional, pero en particular que la integración Colombo Cubana que se inició años atrás se fortalezca aún más.

Finalmente, quiero expresarle a los editores el inmenso honor que me han hecho al permitirme elaborar el prólogo.

Atentamente,

Hernando Díaz Acosta

Profesor Titular de Pediatría y Neurología de la Universidad de Antioquia

Miembro del staff de Neurología Infantil HUSVP U de A

Contenido

CAPÍTULO 1	El lóbulo temporal. Descripción anatómica	11
CAPÍTULO 2	Semiología de las crisis en las epilepsias temporales y tipos semiológicos de las epilepsias temporales: Primera parte	23
CAPÍTULO 3	Semiología de las crisis en las epilepsias temporales y tipos semiológicos de las epilepsias temporales: Segunda parte	35
CAPÍTULO 4	Complicaciones psiquiátricas en la epilepsia del lóbulo temporal: clasificaciones, el trastorno psicótico como complicación	45
CAPÍTULO 5	Epilepsia del lóbulo temporal: trastornos afectivos, uso de fármacos antiepilépticos y personalidad	53
CAPÍTULO 6	Tendencias suicidas en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.....	63
CAPÍTULO 7	Evaluación neuropsicológica en la epilepsia del lóbulo temporal refractaria a tratamiento farmacológico	69
CAPÍTULO 8	Sueño y epilepsia del lóbulo temporal	77
CAPÍTULO 9	Participación de los genes en la susceptibilidad a las epilepsias del lóbulo temporal	85
CAPÍTULO 10	Tratamiento farmacológico de la epilepsia del lóbulo temporal.....	93
CAPÍTULO 11	Evaluación de los efectos neuropsicológicos de los medicamentos en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, usando una batería estandarizada	109
CAPÍTULO 12	¿Qué es la epilepsia refractaria?.....	117
CAPÍTULO 13	Utilidad del electroencefalograma de superficie en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.....	123

CAPÍTULO 14	Monitoreo electroencefalográfico invasivo en epilepsia refractaria a tratamiento médico	135
CAPÍTULO 15	Electrocorticografía intraoperatoria en la epilepsia del lóbulo temporal con patología dual	153
CAPÍTULO 16	Electrodos hipocampales bilaterales en epilepsia del lóbulo temporal.....	163
CAPÍTULO 17	Exploración sensorial en pacientes con epilepsia	173
CAPÍTULO 18	Importancia del procedimiento con Amobarbital intracarotídeo en la evaluación prequirúrgica del paciente con epilepsia del lóbulo temporal.....	181
CAPÍTULO 19	Neuroimagen en epilepsia del lóbulo temporal	195
CAPÍTULO 20	Aplicaciones clínicas de la resonancia magnética funcional (RMF) en la evaluación preoperatoria de epilepsia del lóbulo temporal.....	207
CAPÍTULO 21	Neuroimagen cuantitativa y su aplicación en las epilepsias.....	213
CAPÍTULO 22	Técnicas quirúrgicas para la epilepsia del lóbulo temporal.....	223
CAPÍTULO 23	Epilepsia neocortical no lesional del lóbulo temporal	235
CAPÍTULO 24	Neuropatología de la epilepsia	247
CAPÍTULO 25	¿Cómo y cuándo suspender el tratamiento, posterior a la cirugía de epilepsia?.....	257
CAPÍTULO 26	Factores pronósticos de control de crisis en las epilepsias del lóbulo temporal	269
CAPÍTULO 27	El costo de las epilepsias	277

Capítulo 1

El lóbulo temporal. Descripción anatómica

Jairo Bustamante Betancur¹

El lóbulo temporal configura la porción latero basal del hemisferio. En el principio del desarrollo embrionario el hemisferio es una vesícula ovoidea de cuya cavidad se configura el sistema ventricular. A partir del tercer mes se hace aparente una incurvación hacia adelante de la vesícula y de su parte inferior se moldea el lóbulo temporal (Figura 1). En su crecimiento el lóbulo arrastra consigo las estructuras que inicialmente forman la pared y la cavidad de la vesícula: la cavidad se continúa hacia adelante como la prolongación temporal del ventrículo con su tela coroidea y sus plexos coroides. En la porción medial de la vesícula inicial hay una diferencia temprana de la corteza, el *archicortéx*, que al definirse el lóbulo temporal queda localizada en su parte medial y configura el *hipocampo*. Desde sus primeras etapas hay fibras que pasan del archicortéx hasta el cuerpo mamilar, pero con la nueva localización del archicortéx estas fibras siguen un largo recorrido arciforme, el *forix*, para llegar a su destino. (Figura 1).

¹ Neuroanatomista, Neurólogo, Instituto Neurológico de Antioquia. Medellín. Colombia.

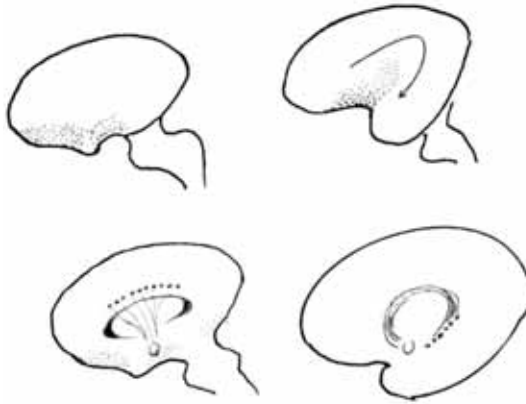


Figura 1. Morfogénesis del lóbulo temporal

Otras estructuras que siguen este movimiento morfogénético son el *núcleo caudado* cuya cola se encuentra en el techo de la prolongación del ventrículo y la *estria terminalis* que, originada en el núcleo amigdalóide, sigue el mismo recorrido que la cola del núcleo caudado.

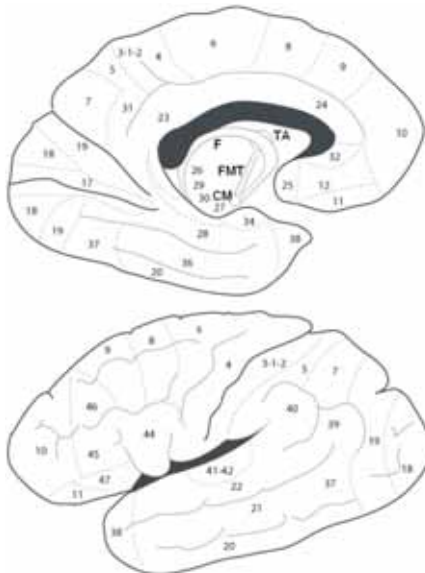


Figura 2. Lóbulo temporal, Aspectos medial y lateral

F. Fornix

CM. Cuerpo Mamilar

TA. Núcleos Anteriores del Tálamo

FMT Fascículo Mamilario Tálamico



Externamente, el crecimiento del lóbulo temporal forma en el sitio de unión con el resto del hemisferio una fisura profunda, la *fisura lateral* o de *Silvio*, en ésta se distinguen dos bordes, uno inferior, opérculo temporal, y uno superior formado por los lóbulos frontal y parietal (Figuras 2,3) en la profundidad de la fisura se encuentra el lóbulo de la ínsula.

Se distinguen entonces en el lóbulo temporal dos porciones netamente diferenciables por su origen, su citoarquitectura y sus funciones: en su porción medial se encuentra el hipocampo formado por estructuras derivadas del archicórtex, mientras que en su porción laterobasal está formada por una extensa área de corteza nueva, *neocortex*, que se continúa con la corteza de lóbulos parietal, occipital e insular.

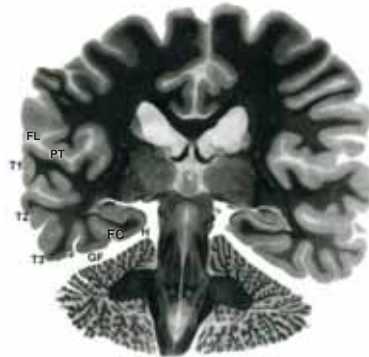


Figura 3. Lóbulo Temporal, Estructuras mesiales y laterales

- FL. Fisura Lateral
- PT. Planum Temporale
- GF. Giro Fusiforme
- FC. Fisura Colateral
- H. Hipocampo

Formación del hipocampo

En la cara media del lóbulo temporal se aprecia una profunda fisura, la *fisura colateral*, que marca su relieve en el piso de la prolongación temporal del ventrículo; por encima de ésta, hay otra fisura que separa al lóbulo temporal del resto del hemisferio, es la *fisura del hipocampo*; entre ambas fisuras se localiza la formación del hipocampo que consta del *giro del hipocampo* o *giro hipocampal*, *asta de Amón* y el *giro dentado* (Figuras 2,4) Estas estructuras que recorren el borde superior y medial del lóbulo temporal, desde el uncus hasta el esplenio del cuerpo calloso alcanzan una longitud de unos 4,5 cms. Adosada a la parte medial del asta de Amón se encuentra un haz de fibras, la *fimbria*, que en su parte posterior se desprende de aquella y se sitúa debajo del *esplenio* del cuerpo calloso, se dirige hacia adelante y junto con la homóloga del lado opuesto forman el cuerpo fornix, el cual queda unido a la cara inferior del cuerpo calloso por el septum pellucidum. El fornix avanza por el techo del tercer ventrículo hasta su extremidad anterior, donde las fibras de cada fimbria se curvan hacia abajo, y con el nombre de *pilares anteriores del fornix* terminan en el cuerpo mamilar correspondiente.

En la primera porción del fornix, debajo del esplenio del cuerpo calloso, fibras de la fimbria de un lado pasan a la fimbria del lado opuesto y configuran la llamada *comisura del fornix*, conocida como la *psalterium* por los antiguos anatomistas (Figura 2). Las fibras del cuerpo

mamilar forman el *fascículo mamilotalámico* (de Vicq d'Azir) y terminan en los núcleos anteriores del tálamo los cuales, a su vez, se proyectan en la corteza del giro cinguli, áreas 23 y 24.

Corteza entorrinal

La corteza del giro parahipocampal representa una transición entre el neocortex y el archicortex y se le conoce como *corteza entorrinal*, en ella se aprecian acúmulos de células piramidales que le dan un aspecto granular a la superficie.

Subículo

En un corte coronal del hipocampo se observa la continuidad de la corteza entorrinal con el asta de Amón (Figuras 3,4), entre las dos hay una zona intermedia, el subículo, en la cual se diferencian varias zonas según su organización histológica, *parasubículo*, *presubículo*, *subículo* propiamente y *prosubículo*; En ellas se hace la transición del isocortex que tiene seis capas celulares al archicortex con solo tres capas.

Es la parte del hipocampo que forma parte el piso de la porción temporal del ventrículo lateral. La corteza tiene acá una doble curvatura que rodean al giro dentado, la primera en el límite con el subículo y la segunda en vecindad con la fisura del hipocampo (Figura 3) la parte profunda del asta de Amón aflora en el piso del ventrículo como una delgada lámina blanquecina conocida como *alveus*. En la corteza del asta de Amón se diferencian cuatro zonas, CA1, CA2, CA3 y CA4 cuyo reconocimiento es de importancia en el estudio de la patología del hipocampo (Figura 4).

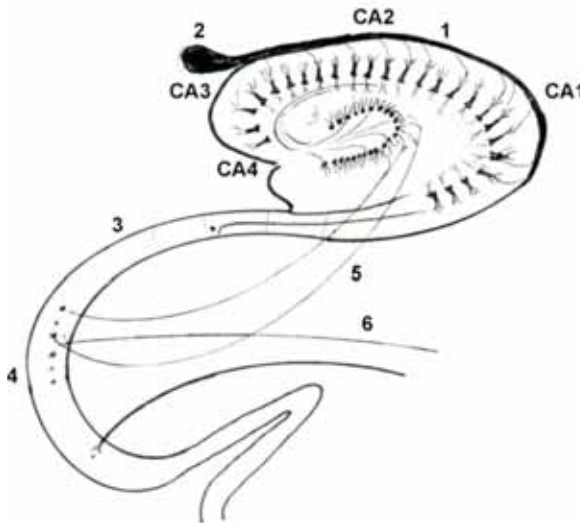


Figura 4. Hipocampo, estructura y conexiones

- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| 1. Alveus | 2. Fimbria |
| 3. Subículo | 4. Corteza Endorrinal |
| 5. Fibras Perforantes | 6. Vías Aferentes |



Giro dentado

Es una delgada lámina de corteza cubierta por el asta de Amón de la cual es su continuación. En su región anterior más amplia y presenta varias digitaciones (Figura 5) y su extremidad posterior se continúa como una delgada lengüeta, la fasciola cinérea, que rodea el esplenio del cuerpo caloso (Figura 5) en una disección del giro dentado, al retirar el asta de Amón, muestra una serie de estriaciones que le dan el aspecto de un caballito de mar el cual deriva el nombre de hipocampo (Figura 5).

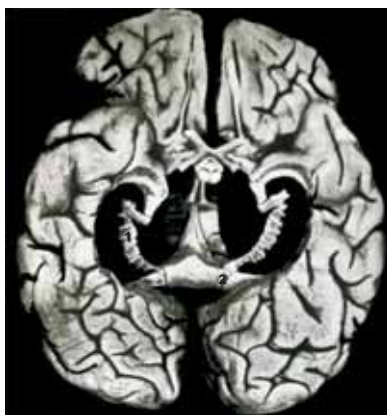


Figura 5. Disección bilateral del giro dentado

1. Hipocampo
2. Fasciola Cinérea

Citoarquitectura del hipocampo

En la corteza del asta de Amón se aprecian tres capas celulares: la plexiforme externa, una intermedia de células piramidales y una profunda de células polimorfas que está en contacto con el alveus. Un estudio detallado de esta corteza revela la secuencia de cinco estratos que desde la superficie a la profundidad son el estrato molecular, el lacunar, el radiado, el de las células piramidales y el estrato oriens, de los cuales solo se refieren los hechos más relevantes. La capa de las células piramidales está formada por grandes neuronas propias del asta de Amón llamadas *neuronas piramidales dobles*, por tener sendos penachos de dendritas en sus dos extremos, uno dirigido hacia el estrato oriens y otro hacia las capas más superficiales. De su cuerpo, o de alguna de las dendritas, se origina un axón que pasa al estrato oriens y al alveus y luego a la fimbria y al fornix según se ha mencionado (Figura 4) como principal vía eferente del hipocampo.

Existen diferencias entre las células piramidales de las distintas zonas del asta de Amón, así las células del campo CA3 dan una ramificación conocida como colateral de Schaffer que discurre por el estrato radiado para terminar en contacto con las neuronas del campo CA1 (Figura 4). El estrato lacunoso está formado en especial por las fibras perforantes provenientes de la corteza entorrinal y por las colaterales de Schaffer.



Figura 6. Citoarquitectura del giro dentado

La corteza del giro dentado (Figura 6) también consta de tres capas; una capa intermedia de pequeñas neuronas redondeadas, *capa granular* provistas de abundantes dendritas que forman la *capa molecular* y más profundamente está la *capa de células polimorfas* que es la continuación de la capa de células polimorfas de campo C4 (Figura 4). Los axones de las células granulosas forman un haz que sale de la concavidad del giro y avanza por el stratum oriens para terminar en contacto con las dendritas de las células piramidales del asta de Amón. Estas fibras, debido al aspecto ramificado de sus terminaciones, reciben el nombre de *fibras musgosas horizontales*.

Conexiones del hipocampo

Llegan al hipocampo estímulos de muchas partes de la corteza, en especial de las áreas sensoriales y de asociación. El gran afluente de fibras aferentes hace una primera estación en células de la corteza entorrinal (Figura 4); de acá se originan dos vías, una *directa* cuyas fibras pasan al subículo y al alveus para alcanzar las células piramidales del asta de Amón. Esta vía tiene conexiones eferentes con el polo temporal y el lóbulo frontal, y desde el punto de vista funcional se la considera de importancia en la elaboración de la memoria semántica. La segunda vía aferente al hipocampo es la llamada vía polisináptica o *perforante*; se origina también en neuronas de la corteza entorrinal; los axones de éstas, llamados fibras perforantes, terminan en contacto con las dendritas de las células granulares del giro dentado; de éstas, como se ha señalado, parten las fibras musgosas que contactan las células piramidales de los campos CA4 y CA3 y éstas a su vez, a las células del campo CA1 a través de las colaterales de Schaffer.

El mayor componente de fibras eferentes del hipocampo se origina en las células piramidales del asta de Amón; sus axones entran al alveus y forman luego la fimbria y el fornix y terminan en especial en las neuronas de los cuerpos mamilares, tanto del mismo lado como del opuesto. Las neuronas de los cuerpos mamilares forman el fascículo mamilotalámico que termina en los núcleos anteriores del tálamo y éstos a su vez, se proyectan a la corteza del cíngulo, áreas 23 y 24 (Figura 2). Debe recordarse también que ramificaciones del fascículo mamilotalámico forman el fascículo mamilotegmental que termina en núcleos reticulares del mesencéfalo.



El hipocampo y la memoria

La principal función del hipocampo es la consolidación de la memoria. La primera observación en este sentido fue dada por Korsakoff en 1899 (1) en pacientes alcohólicos en quienes se demostró la destrucción de los cuerpos mamilares; más tarde, Scovill (2) y Penfield y Milner (3) observaron la pérdida de la memoria reciente en pacientes en quienes se había resecado ambos hipocampos. De especial significación fue observar que no había en estos casos pérdida de la memoria de hechos o sucesos antiguos. Del análisis del anterior fenómeno se concluye que sucede en el hipocampo un proceso de reforzamiento necesario para la fijación de los datos de la memoria reciente como memoria a largo plazo, y que el almacenamiento de esta última se hace en otras zonas de la corteza.

En efecto, Penfield observó en pacientes, por estímulo eléctrico de la corteza temporal, el recuerdo de hechos antiguos, y que se acompañaban aún del estado emocional que inicialmente habían tenido (4). En la actualidad se investigan los distintos factores químicos, fisiológicos y citológicos de este proceso. Uno de los hechos más importantes ha sido el descubrimiento de los potenciales de larga duración (PLD o LTP) en neuronas del hipocampo (5). Indican éstos, la persistencia de la actividad de la neurona por largo tiempo, aún semanas, luego de un estímulo definido. Se considera que la neurona receptora de estos estímulos responde con cambios químicos y morfológicos, como el agrandamiento, la facilitación o la creación de nuevas sinapsis, que serían el sustrato de la memoria a largo plazo.

La amígdala

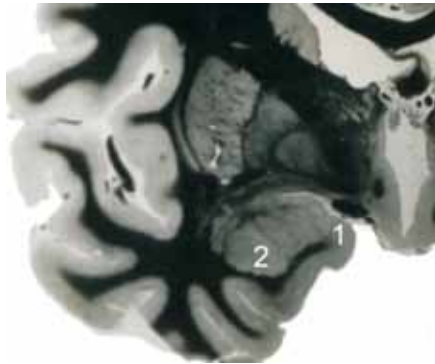


Figura 7. Núcleo amigdalóide

1. Núcleo corticomedial
2. Núcleo basolateral

La parte anterior del hipocampo está limitada por una eminencia ovoide de unos 10 mm de diámetro mayor, *el uncus*, formado por un acúmulo nuclear que constituye *la amígdala*.

Núcleos de amígdala: Son múltiples y se pueden agrupar en tres grupos principales: *el corticomedial*, *el central* y *el basolateral* (Figura 7)

El núcleo corticomediano: Muestra una directa continuación con la corteza entorrinal (Figura 7). Un grupo de sus células recibe las fibras de la estra olfatoria lateral. Sus conexiones

eferentes se dirigen especialmente al hipotálamo, núcleo ventromediano, lo cual explicaría la relación de los estímulos olfativos y gustativos con la ingesta de alimentos.

Núcleo basolateral: Recibe conexiones de distintas áreas sensitivas de la corteza (visual, táctil y auditiva) y envía sus fibras a la corteza del polo temporal, de los giros temporales medio e inferior, a la corteza del polo y de la base del lóbulo frontal, a la ínsula y al núcleo basal de Maynert (7).

Núcleo central: Tiene conexiones con el hipotálamo y con núcleos vegetativos del tallo cerebral como el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo del fascículo solitario (1) por lo cual se le puede considerar como mediador de reacciones vegetativas.

Conexiones de la amígdala: La amígdala recibe estímulos de las distintas áreas sensitivas de la corteza y directas del bulbo olfatorio. Sus conexiones eferentes se hacen en especial con el hipotálamo a través del fascículo amígdalo-hipotalámico y por la estría terminalis. Una amígdala tiene relación con la del lado opuesto por fibras que cruzan por la comisura anterior, y finalmente se proyecta a la corteza temporal (polo y giros temporales medio e inferior), a la corteza de la ínsula y a la corteza del lóbulo frontal (basal y polar). Estas últimas alcanzan el lóbulo frontal a través del fascículo uncinado.

Estría terminalis: Es un delgado haz de fibras que se originan en diversos núcleos de la amígdala, en especial del basolateral. Su trayecto es similar al de la cola del núcleo caudado en el techo y la prolongación temporal del ventrículo hasta la vecindad de la comisura anterior: acá la mayor parte de sus fibras pasan al hipotálamo y a la región septal y otras pasan a las mismas estructuras del lado opuesto a través de la comisura anterior.

Áreas neocorticales del lóbulo temporal

Forman una amplia zona de la corteza que se extiende desde la fisura colateral en la región mesial del lóbulo hasta la fisura de Silvio en la cara lateral del hemisferio. En ella se aprecian una serie de surcos y giros, que son constantes y de fácil identificación (Figura 3). En la cara mesial hay un surco que corre paralelo a la fisura colateral y se extiende hasta la región subcalcarina del lóbulo occipital; entre éste y la fisura colateral delimita el giro fusiforme al cual se adscriben funciones tan importantes como la discriminación de colores y el reconocimiento de caras, en la superficie basal y lateral y del lóbulo se aprecian tres surcos profundos, *temporal superior*, *temporal medio* y *temporal inferior*, que delimitan los *giros temporales superior medio e inferior* respectivamente (Figura 3).

El giro temporal superior forma el piso de la fisura de Silvio en cuya profundidad su corteza se continúa con la corteza de la ínsula (Figura 3); esta amplia zona de corteza se denomina *planum temporale*, y se ha demostrado que tiene mayor extensión en el lado izquierdo que en el derecho en la mayoría de las personas (8). En la parte posterior de este plano hay un engrosamiento transversal, el giro transversal de Heschl, que es el sitio de proyección de la vía auditiva; en él existe una organización topográfica funcional que sigue la organización tonotópica del órgano de Corti. Las áreas vecinas al giro transversal corresponden a las áreas 41 y 42 de los mapas citoarquitectónicos. Esta zona junto con la corteza del giro supramarginal del giro parietal que la continúa constituye, en el hemisferio izquierdo de la mayoría de las



personas, el centro principal de elaboración del lenguaje, y su lesión se traduce en un tipo especial de afasia, definida como afasia fluente, o sensitiva o afasia de Wernicke.

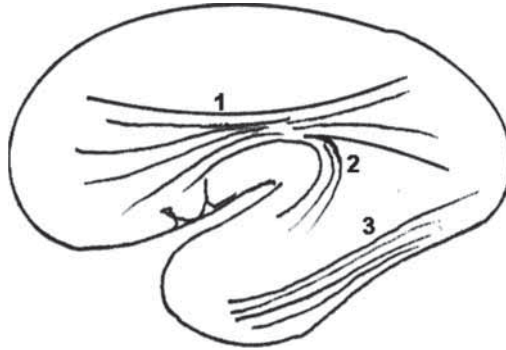


Figura 8. Conexiones del lóbulo temporal

1. Fascículo longitudinal superior
2. Fascículo arcuato
3. Fascículo longitudinal inferior

Conexiones del lóbulo temporal

Se ha descrito en párrafos anteriores las conexiones de las estructuras mesiales del lóbulo temporal; se debe considerar ahora las conexiones de la porción lateral o neocortical. Son notorias las conexiones con el lóbulo frontal a través del fascículo longitudinal superior, algunas de cuyas fibras se curvan en la extremidad de la fisura lateral, con el nombre de fascículo longitudinal superior, algunas de cuyas fibras se curvan en la extremidad de la fisura lateral, con el nombre de fascículo arcuato, para terminar en la corteza temporal (Figura 8). Para algunos estas fibras establecen conexiones entre los centros del lenguaje de los lóbulos frontal y temporal y su lesión explicaría las características de un tipo de afasia (afasia de conducción), sin embargo, esta interpretación ha sido cuestionada (10).

Tiene también el lóbulo temporal, comunicación directa con la corteza occipital, a través del fascículo longitudinal inferior cuyas fibras discurren por la parte basal de ambos lóbulos. (Figura 8). Para algunos estas fibras establecen conexiones entre los centros del lenguaje de los lóbulos.

Anatomía funcional y clínica

Región temporomesial

Las lesiones irritativas de las regiones mesiales del lóbulo temporal se manifiestan como la sintomatología de las llamadas crisis uncinadas; en ellas el paciente puede tener sensaciones olfativas, generalmente desagradables y que pueden deducirse porque el paciente se frota la nariz; cambios vegetativos como rubicundez, palidez, taquicardia; sensaciones gastrointestinales o esofágicas; movimientos masticatorios o de chupeteo que hacen pensar que tiene sensaciones gustativas y manifestaciones psíquicas de aprehensión, angustia o temor y reacciones de agresividad inmotivada.

Se acepta que la irritación de la amígdala y el hipocampo no producen inicialmente la pérdida de la conciencia, pero el paciente sí pierde el contacto con las circunstancias que lo rodean y ejecuta actos automáticos de los cuales no tiene recuerdo una vez pasada la crisis.

Los cambios motores propios del complejo de signos de la esclerosis mesial, como la versión cefálica y la desviación ocular, son debidos a la disminución del estímulo hacia la corteza premotora ipsilateral.

La destrucción bilateral de la amígdala y la corteza periamigdalina en animales, produce cambios notorios en su comportamiento afectivo, como temor, docilidad o agresividad; oralidad, hipersexualidad y cambio en sus hábitos alimenticios como bulimia o anorexia. En su conjunto, estos cambios configuran el llamado síndrome de Kluver y Bucy, que también se han observado en el humano.

Región lateral o neocortical

Como se describió, la parte posterior de la corteza, el giro temporal superior, área 41-42, es el sitio de proyección de la vía auditiva. La destrucción unilateral de esta zona no produce sordera debido al entrecruzamiento de fibras en distintos sitios de esta vía. Las áreas vecinas a esta región, área 22, configuran los centros de la elaboración de distintos componentes del lenguaje (la fonética y la semántica) y su destrucción da como resultado una afasia perceptiva, sensitiva o fluente o afásica de Wernicke. El área responsable de estas funciones puede variar en las distintas personas y abarca la parte posterior de los giros temporales superior y medio y el giro supramarginal del lóbulo parietal, en el hemisferio dominante. También se ha observado que lesiones del polo temporal y de los giros temporales, medio e inferior se asocian a alteraciones en la nominación.

Síndrome de Landau-Kleffner

Es una rara condición que se observa en niños después de los dos años, como un retardo en el desarrollo del lenguaje asociado a convulsiones focales temporales, sordera y cambios comportamentales. La etiología y patogenia de este cuadro no están al presente claramente definidas, pero parecen ser debidas a alteraciones de la corteza de los lóbulos temporales.



Se recuerda finalmente, que las lesiones de la sustancia blanca del lóbulo temporal pueden comprometer la vía genículo-calcarina que a su vez origina lesiones hemianópsicas (cuadrantanopsia) del campo visual contralateral.

Bibliografía

1. Korsakoff s.s Psychic disorder in conjunction with multiple neuritis. *Neurology* 5: 373, 1955 (Traducido de *Mediziniskioje Obozrenije XXXL*, 13.1889).
2. Scoville W.B, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J.Neurosurg. Psychiat.* 20:11. 1957.
3. Penfield W., Milner B. Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *Arch. Neurol. Psychiat.* 79:475, 1958.
4. Penfield W., Jasper H. *Epilepsy and the functional Anatomy of the human brain.* 1954. Little, Brwn Co.
5. Bliss T.V.P, Lomo T. Long l sting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of theun-anesthetized rabbit following stimulation of the perforantpath. *J. Physiology.* London. 232:331, 1955.
6. Terzian H.,Dalle O.G. Syndrome of Kluver and Bucy reproduced in man by bilateral removal of the temporal lobes. *Neurology* 5: 373, 1955.
7. Martin J.H. *Neuroanatomy.* 1989. Appleton & Lange.
8. Crosby C.C, Humphrey T., Lauer E.W. *Correlative Anatomy of the Nervous System.* 1962. MacMillan.
9. Geschwind N., Levitsky W Left-Right asymmetry intemporal speech region. *Science* 161:186 1968.
10. *Lesson Analysis in Neuropsychology.* 1989 NY.

Capítulo 2

Semiología de las crisis en las epilepsias temporales y tipos semiológicos de las epilepsias temporales: primera parte

René Andrade Machado¹
Adriana Goicoechea Astencio²
Arlety García espinosa³

El conocimiento es la virtud y solo si se sabe se puede divisar el bien.
Sócrates

La Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) es la más frecuente de las epilepsias en el adulto (1). Más de un 75% de ellas evolucionan a la refractariedad y producen deterioro progresivo psicológico, neurobiológico y social (1-2). El tratamiento temprano puede disminuir la morbilidad de las complicaciones de esta epilepsia, pero su reconocimiento temprano depende de la profundidad con que se conozca la semiología de las crisis epilépticas y los tipos de ELT que existen (1-4). Cuando hablamos de semiología de las crisis del Lóbulo temporal nos referimos a esta como área sintomatogénica y no como zona epileptogénica. Como zona epileptogénica las epilepsias temporales pueden cursar con varios síntomas ictales que obe-

¹ Neurólogo, Epileptólogo, Máster en Psicología Profesor e investigador auxiliar. Coordinador de epilepsia Instituto de Neurología y Neurocirugía, Facultad de Medicina Manuel Fajardo Universidad Médica de La Habana. Habana. Cuba

² Neuróloga, Epileptóloga, Instituto de Neurología y Neurocirugía, Facultad de Medicina Manuel Fajardo. Universidad Médica de la Habana. Habana. Cuba.

³ Psiquiatra, Especialista en Medicina General Integral Hospital Psiquiátrico de la Habana. Eduardo Bernabé Dupumgé, Universidad Médica de la Habana. Habana. Cuba.

decen a la rápida diseminación de la actividad epileptiforme a otras regiones cerebrales y no a la actividad epileptogénica per sé en el lóbulo temporal. De este comentario partimos pues suele encontrarse en la literatura referente a las crisis en la ELT una serie de síntomas que no trataremos por no ser síntomas de comprometimiento de la corteza temporal. Tampoco hablaremos de los síntomas preictales e interictales pues no forman parte de la semiología de las crisis temporales.

Las crisis originadas en el Lóbulo Temporal son diversas y reflejan la complejidad de conexiones de este lóbulo y la complejidad de su funcionamiento. La fenomenología ictal puede ser dividida en fenómenos subjetivos y fenómenos objetivos (1-4):

La fenomenología subjetiva está presente en más del 80% de los pacientes con crisis temporales e incluyen síntomas psíquicos, autonómicos, sensoriales especiales y sensitivos. Estos fenómenos son llamados auras epilépticas y señalan con mucha frecuencia el sitio de origen de las crisis por lo que son útiles para localizar y en ocasiones lateralizar la zona epileptogénica (Z.E). No obstante el origen ictal puede estar en zonas clínicamente silentes y el aura solo ser la primera manifestación de la propagación ictal. Las auras o síntomas ictales iniciales merecen especial atención, puesto que son con frecuencia la causa más frecuente de estado epileptico no diagnosticado (crisis continuas) (1-4). Es importante recordar, que en la medida que la epilepsia evoluciona, con frecuencia las auras pueden desaparecer o por el contrario, pueden no ser reportadas por los pacientes, debido a la disfunción del hipocampo por compromiso en la generación ictal de las crisis que conlleva a la amnesia ictal (1-4). Es de inestimable valor este hecho, puesto que muchos familiares refieren que el paciente reporta un fenómeno ictal subjetivo al comenzar la crisis, que luego niega haber sentido; este simple hecho induce a pensar que estructuras mesiales, como el hipocampo, están comprometidas en la generación ictal de las crisis.

En primer lugar se describen los fenómenos psíquicos que son muy frecuentes. Estos pueden ser mnésicos, afectivos y cognoscitivos. Los fenómenos psíquicos cuando incluyen alucinaciones, suelen considerarse por lo general, de origen neocortical, sin embargo, numerosos estudios con estereoelectroencefalografía han demostrado que tienen origen durante las crisis que parten de la amígdala, el hipocampo, y el parahipocampo. Es importante señalar que el elemento que ayuda a determinar el origen mesial o neocortical es el contenido experiencial que encierran las alucinaciones. Este contenido experiencial debe explorarse en la práctica clínica y cumplir los siguientes criterios:

1. Constituyen experiencias vividas y son intrusivas
2. Existe la sensación de familiaridad
3. Le impresiona como un sueño
4. El paciente está siempre consciente de la incongruencia entre lo que está sintiendo y la realidad que vive
5. Se acompaña de un estado afectivo: miedo, placer, tristeza, culpa, irritabilidad
6. No existe una intención de actuar según el pensamiento
7. Las alucinaciones cuando son auditivas no tienen congruencia semántica.

Puede observarse cualquiera de los siguientes fenómenos: crisis de *déjà vu* (ya visto), *jamais vu* (nunca vivido), estado de ensueños, temor, placer, deseo de atacar a alguien, aborrecimiento, sensación de ser transportado a otro lugar u otro mundo, estar viviendo en otra dimen-



sión, alucinaciones visuales estructuradas que muchas veces están asociadas a la sensación de placer o desagrado. Durante un estado de ensoñación los individuos refieren una sensación rara de sentido alterado de su realidad externa o interna que no pueden explicar, los pacientes manifiestan una rara sensación de estar aquí y a la vez no estar, es como si se fueran “apagando”. Puede existir una despersonalización, el individuo se siente como autómatas en sus acciones, separados de él mismo, lo que puede llegar a la autoscopia (se incluyen en este concepto dos fenómenos: el de verse a sí mismo una experiencia del yo fuera del cuerpo o la experiencia de ver un doble), en otras ocasiones la realidad le parece un sueño, el mundo le parece irreal. Pueden existir sentimientos místicos o religiosos como los referidos por Fedor Dostoievsky al inicio de sus crisis, distorsiones del tiempo, se tiene la vivencia de que la vida pasa rápido o está pasando lentamente, y aunque pueden presentarse con más frecuencia en las crisis frontales, también pueden referirse crisis donde existe un pensamiento forzado.

Fenómenos relacionados con la afectación de la memoria ⁽⁵⁾

En las crisis temporales hay varios fenómenos que alteran la memoria, puede existir una amnesia anterógrada de menos de 5 minutos, fenómenos de Déjà vú y jamais vu (sensación de familiaridad y no familiaridad) o déjà entendú o jamais entendú (iguales sensaciones pero referidas a haber oído). La definición más aceptada del déjà vú es una sensación de familiaridad de objetos, situaciones, que parecen haberse vivido aún cuando no hubiesen ocurrido con una perfecta percepción de la realidad. En ocasiones, al paciente le pasan por la mente recuerdos de su vida pasada como una película de muy corta duración que transcurre rápidamente, en ocasiones tan rápido, que saben que eso fue lo sucedido, pero no pueden contarlo. Es importante resaltar, que este fenómeno puede presentarse en individuos sin epilepsia, en pacientes con enfermedades psiquiátricas, por lo cual es importante diferenciar estas experiencias subjetivas en estos tres grupos. En los trastornos dismnésicos como fenómeno epiléptico, la sensación vivida o no, es referida como desagradable, se acompaña de despersonalización, desrealización y/o una precognición, lo cual no es frecuente en los demás grupos mencionados.

Fenómenos emocionales ⁽⁶⁾

Se ha descrito temor, ansiedad, enojo, odio, desprecio, zozobra, vergüenza, alegría, amor, éxtasis religioso y placer sexual. A veces el fenómeno afectivo tiene un carácter bipolar (ocurre un estado de alegría seguido de uno de tristeza o viceversa).

Fenomenología relativa a la afectación de las percepciones (ilusiones y alucinaciones) ⁽⁷⁻⁸⁾

Es importante destacar, que la mayoría de los pacientes con alucinaciones tienen crítica de las mismas, por lo que se le prefiere llamar fenómeno de alucinosis. Estas pueden ser simples

o complejas. Con frecuencia, las ilusiones y alucinaciones son visuales e incluyen los fenómenos de deformaciones en el tamaño de los objetos (micropsia y macropsia), alteraciones de la forma, color, luminiscencia, movimiento y distancia; estos fenómenos suelen originarse en la neocorteza temporal posterior o en la corteza mesial. Es curioso reconocer, cómo en los pacientes con crisis temporales, las alucinaciones a veces son interpretadas dándole un carácter delirante a la misma; por ejemplo, una paciente que veía que un hombre en un caballo venía a violarla, cuando se indagaba por qué suponía esto, no tenía explicación, pues al parecer la imagen que veía no le recordaba que hubiera un contenido sexual. Otro paciente suele ver el entierro de su hija en unos segundos, situación que le produce depresión con una duración aproximada de 72 horas.

Las alucinaciones pueden afectar la percepción auditiva y comprenden alteraciones en el volumen, el tono y el carácter de los sonidos: Las alucinaciones simples como zumbidos, ruidos, silbidos, chasquidos son más frecuentes y si son unilaterales indican un origen contralateral en el 1/3 medio del giro temporal superior (Circunvolución de Heschl). Las alucinaciones complejas como música, voces, gritos de marchas sugieren un origen temporal neocortical fuera de la corteza auditiva primaria.

Las alucinaciones olfatorias aunque más vinculadas con el lóbulo temporal, suelen verse con muy poca frecuencia, son referidas como un olor fétido, raro, como una peste u olor a podrido. En contraste, las alucinaciones gustatorias se refieren como un sabor metálico, raro, a sangre, pueden originarse en el opérculo parietal además de las zonas mesiales temporales como la ínsula (7). Otra de las sensaciones que suelen experimentar los pacientes con ELT son las sensaciones vertiginosas (8-10), verdadera sensación de giro, parecida a la percibida en el vértigo de origen periférico, su origen se ubica en el giro temporal superior en su tercio posterior y superior.

Aunque raras, pueden existir ilusiones y alucinaciones somestésicas: los pacientes pueden experimentar parestesias con o sin marcha ubicadas en regiones distales de ambos miembros superiores o sensación de disminución de la sensibilidad en un miembro superior y toda la cara, o en todo el cuerpo, en la mitad del tronco con progresión hacia la otra mitad, en toda la cabeza o en la cara y un miembro inferior. Lo importante para diferenciarla de las crisis parietales es esta distribución no habitual de los trastornos sensitivos, que en la clínica semiológica habitual, sugiere el compromiso de zonas corticales con integración sensitiva bilateral, entre ellas la ínsula. Otra de las características sensoriales de las crisis temporales es la cefalea ictal, que tiene como peculiaridad ser unilateral, pues la difusa usualmente no se origina en el lóbulo temporal (8-11).

Fenómenos autonómicos ⁽¹¹⁾

Los que sobrevienen de las crisis temporales aparecen como consecuencia de la activación de la amígdala, la ínsula y la diseminación al hipotálamo. Las auras más frecuentes incluyen, la sensación epigástrica ascendente, las náuseas, el vómito, sensación de hinchazón en el abdomen, la idea o sensación de que las vísceras se salen por la boca. Otros fenómenos incluyen alteraciones de la respiración, el ritmo cardíaco, bloqueos aurículo-ventriculares, exantema, piloercción uni o bilateral con o sin marcha, dilatación pupilar, molestias abdominales

y gástricas con o sin hipermotilidad gastrointestinal. Se ha reportado la urgencia urinaria ictal, sensaciones orgásmicas, las contracciones de los músculos de la vagina en la mujer. Se debe destacar que aunque estos fenómenos son más típicos en las crisis de origen temporal pueden encontrarse en las crisis órbito-frontales y de la región opercular.

Merece especial atención el síncope de origen epiléptico, un fenómeno vegetativo de extrema importancia (9-11). Se han documentado varios pacientes con bradicardia y bloqueos auriculo-ventriculares de tercer grado que conducen a un síncope cardiaco pero que la causa primaria radica en una alteración de los centros de control autonómico en el lóbulo temporal. Estos pacientes pueden ser vistos por el médico general o el cardiólogo e incluso el neurólogo sin que se demuestre el origen epiléptico de sus crisis sincopales (12). Observe en la figura 1, una bradicardia ictal extrema en una paciente con un tumor de la ínsula derecha.

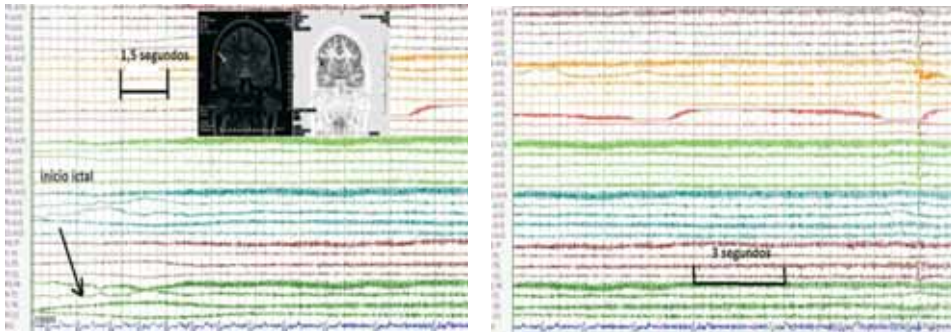


Figura 1. Registro Electroencefalográfico en paciente con tumor de la ínsula derecha que muestra bradicardia ictal

Fenómenos de integración compleja ⁽⁷⁾

Fenómenos de éxtasis psíquico, espiritualidad extrema, místicos, sobrenaturales y delirantes. Fenómenos como la hipercognición, vivir en un placer eterno inexplicable, las ideas de capacidades extremas, tener experiencias religiosas, ver a dios, hablar con el, hacer milagros, sentir que hay personas cerca de uno, estar en trance, o cambiar de identidad son algunos de los síntomas que suelen ser advertidos.

En un estudio realizado por García Santana MT y col, con morfometría basado en el voxel con imágenes de resonancia magnética, se demostró que en pacientes con crisis del lóbulo temporal, dos regiones mostraron signos de mayor pérdida de sustancia gris y estas zonas se correlacionaron negativamente con la experimentación de auras (4). Según la topografía de la reducción de la sustancia gris y la experimentación de fenómenos subjetivos se agruparon los pacientes en dos grupos: un grupo con reducción de la sustancia gris predominantemente en la región antero-mesial y lateral que experimentaron con mayor frecuencia auras autonómicas y otro grupo con una reducción sobre todo mesial (amígdalo-hipocampal) que experimentaron con mayor frecuencia auras psíquicas. Este estudio mostró por primera vez una correlación anatómica no invasiva entre la topografía lesional y la expresión sintomatogénica.

Fenómenos objetivos

El fenómeno objetivo más frecuente en las crisis originadas en el lóbulo temporal, es la incapacidad del individuo de comportarse adecuadamente en un contexto de interacción socio-familiar con confusión o amnesia de ese evento, una inhibición de la actividad o la presencia de conductas automáticas (1-4). Estos estados que antes denominábamos crisis parciales complejas, duran generalmente minutos, pero pueden manifestarse como estado epileptico, llamado *status* límbico, durante el cual el paciente pasa 30 minutos o más deambulando perdido, a veces con conductas automáticas como el de quitarse el ropa en público o realizar actos obscenos, entre otros.

En el *status* límbico cuando la crisis afecta al hipocampo, el paciente puede tener un comportamiento normal, dirigirse en el medio adecuadamente y luego no puede recordar absolutamente nada de lo que hizo.

Más del 50% de las crisis que cursan con afectación de la consciencia se acompañan de fenómenos motores, sin propósito, descontextualizados, repetitivos, casi siempre inconscientes, que pueden interrumpir la actividad que el individuo realizaba e iniciar otra (de novo) o continuar la que estaba realizando (perseverantes), pueden aparecer tanto en la fase ictal como en la postictal, ser reactivos (con reactividad) o no, bilaterales o unilaterales, afectar a las cuatro extremidades o las manos (manual) o los pies (pedal) (1-4).

Conductas observadas con mayor frecuencia

Automatismos oroalimentarios como el de saborearse, tragar, masticar, chirriar los dientes, degustar, apretarse los labios, movimientos de la lengua, escupir, ingerir agua entre otros.

Automatismos gestuales que pueden ser dirigidos a sí mismo o al medio. Se puede observar al paciente, tocándose, rascándose, pasándose la mano por distintas regiones del cuerpo, manipulando objetos del medio o tocando a las personas que lo rodean. Pueden ser simples como palmotear, dar palmadas, abrir y cerrar el puño, rosar el pie con la cama, frotarse las manos, extender y flexionar los miembros inferiores o superiores o ser complejos como aplaudir, decir adios, llamar a alguien, rezar, frotarse las manos, chuparse el dedo (signo de Hush), hacer plegaria, caminar, movimientos como los de dirección de un coro u orquesta.

Automatismos mímicos ⁽¹³⁾

incluyen gestos faciales que indican alegría o tristeza, pueden ser de risa (gelásticos), o de llanto (dacrísticas).



Automatismos complejos con características peculiares por su valor localizador o lateralizante

Acto de escupir ⁽¹³⁾

Este signo se ha asociado a crisis del lóbulo temporal derecho, aunque se han descrito casos bien documentados, que han mostrado un origen en el lóbulo temporal izquierdo. Se han descrito casos en los que hay expectoración, un automatismo que tiene su origen en el lóbulo temporal derecho.

Automatismos sexuales ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

Los automatismos sexuales incluyen a los automatismos genitales, automatismos sexuales, sensaciones genitales y las auras sexuales que fueron ya descritas. Decimos automatismos sexuales cuando el contenido del automatismo es erótico, y genital cuando está desprovisto de este. Aunque hay estudios que documentan que las sensaciones genitales obedecen a crisis que se originan en el Lóbulo Parietal y los automatismos sexuales al Lóbulo Frontal. En un estudio realizado por Mascia A y col en Italia se documentó que en las crisis del Lóbulo temporal pueden verse tanto automatismos genitales como sexuales, siendo los genitales los más frecuentes y la mano utilizada era ipsilateral a la zona epleptogénica.

Se ha descrito un tipo raro de automatismo con cierto componente sexual como es el besar repetidamente, o el de un despertar del deseo sexual y el paciente actúa como si invitara al acompañante de su habitación a besarse o tener relaciones sexuales, son estas conductas motoras y psíquicas extremadamente complejas y que evocan la conocida relación del sistema límbico con la vida sexual de los sujetos.

Signo de la cruz ⁽¹⁶⁾

Es un tipo raro de automatismo posiblemente influenciado por la conducta religiosa previa de algunos pacientes los cuales realizan un movimiento donde se tocan la frente el tórax y cruzan la mano de un lado al otro como tocándose los hombros, se ha descrito en pacientes con ELT derecha.

Automatismos del habla ⁽¹⁷⁾

Esta conducta automática incluye, decir frases, palabras o versos (lenguaje automático). Los automatismos del habla pueden ser verbales y no verbales (vocalizaciones).

Automatismos gestuales dirigidos a la porción cefálica del cuerpo ⁽¹⁸⁾

Los movimientos dirigidos a la nariz, la cara, la mejilla y la cabeza que aparecen durante

la crisis, para separarlos de los más frecuentes, los que ocurren en los períodos interictales y postictales, suelen verse en pacientes con crisis temporales. Se han documentado automatismos con movimientos de las manos dirigidos a los ojos, la mejilla, la nariz y la frente. Los movimientos dirigidos a la nariz en ocasiones parecen perseguir eliminar un incremento de las secreciones nasales, aunque esto no siempre puede demostrarse, pueden ocurrir con una mano o con ambas, o suceder en tiempos diferentes primero con una extremidad y luego con otra. La única relación que se ha encontrado con los fenómenos ictales es el incremento de estos movimientos cuando los pacientes son examinados durante la crisis por un personal del sexo opuesto. Estos hechos sugieren que este automatismo puede deberse a una actitud instintiva de defensa o relacionada con el estrés o relación sexual e involucra directamente al sistema límbico en ella. Los movimientos ictales cuando son realizados con una sola mano suelen ser ipsilaterales a la zona epileptogénica. No debe olvidarse que pueden apreciarse en las crisis extratemporales.

Ingestión ictal de agua ⁽¹⁹⁾

Este es un signo raro que aparece ligado a las crisis temporales fundamentalmente las originadas en el lóbulo temporal derecho aunque varios estudios han puesto en duda el valor lateralizante de este al encontrar que pueden verse en las crisis temporales derecha o izquierdas.

Trastornos caracterizados por movimientos no automáticos

En pacientes con crisis temporales del giro temporal superior y posterior puede visualizarse un movimiento horizontal y súbito de los ojos, cuya fase rápida está dirigida al lado contralateral de la zona epileptogénica. Este movimiento es llamado nistagmo epiléptico y por convención se toma la dirección de su fase rápida. Debe interpretarse con cuidado porque suelen verse en crisis frontales (20). Nosotros lo hemos visto en 2 ocasiones en ambos casos producidos por displasias corticales, en uno en la región temporal posterior en otro en la región frontal.

Mención aparte merecen las crisis que se originan en la ínsula, que en epileptología se considera parte del lóbulo temporal (9,21). El especial interés radica en que la mayor parte de los pacientes sometidos a lobectomía por crisis temporales intratables que recaen, es debido a que la zona epileptogénica incluye a la ínsula y en segundo lugar, porque la semiología de las crisis son fácilmente confundidas con las crisis originadas en otras regiones del cerebro.

Estudios con estimulación directa con electrodos implantados en la ínsula han mostrado que en esta estructura hay integración somato-sensorial importante, integración del lenguaje y de los movimientos (9).

Al estimular la ínsula los pacientes pueden describir sensaciones como entumecimientos, pinchazos, electricidad, calor, sensaciones de que tienen aire por dentro. Las áreas que con más frecuencia se involucran, incluyen la región noso-faringo-cervical y las extremidades. La

mayoría de las veces las sensaciones son evocadas contralateralmente al sitio de estimulación pero pueden ser bilaterales. Le siguen en frecuencia los síntomas referidos a las vísceras, aparecen náuseas, vómitos, sensación de un calor ascendente, sensaciones gustatorias y rubor facial. Pueden aparecer síntomas motores como la elevación contralateral de una extremidad y movimientos oculares que le impiden fijar la mirada sobre un objeto en el campo visual, automatismos bimanuales e hipermotores. La estimulación puede evocar respuesta auditiva referida como un sonido que se aleja, sensación de estar oyendo un eco o de tener los oídos obstruidos. En ocasiones aparece vértigo y detención súbita del lenguaje (36).

Es interesante conocer que existe en la ínsula un mapa somatotópico, tonotópico y viscerotópico que es como sigue:

En la región anterior de la ínsula parece existir integración visceral, somatotópica para el área de la cara (ojos, nariz, boca y cuello) y de integración parcial de los movimientos oculares, mientras que en la región posterior se integran las sensaciones somáticas relacionadas con los pies y los movimientos de las piernas y en la región antero-superior existe integración propioceptiva, vestibular y del lenguaje en el hemisferio dominante. Un esquema que nos aproxima a esta distribución se muestra en la figura 2 (9,36).

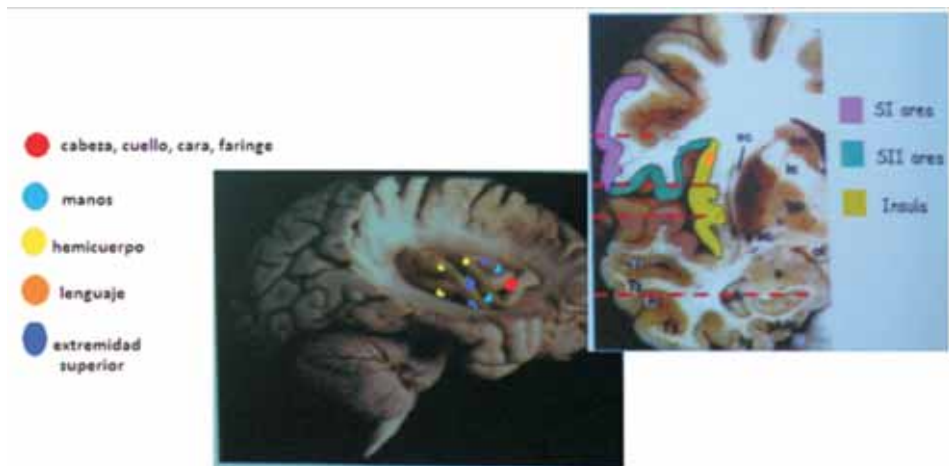


Figura 2. Mapa somatotópico, tonotópico y viscerotópico de la ínsula

Bibliografía

1. Gastaut H. Dictionary of epilepsy: Part 1. Definitions. Geneva: World Health Organization; 1973.
2. Kellinghaus Ch, Skidmore Ch, Loddenkemper T. Lateralizing value of epileptic nystagmus. *Epilepsy & Behavior* 13 (2008) 700–702
3. Tobias Loddenkemper a,b, Prakash Kotagal. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 7 (2005) 1–17
4. Pittau F, Bisulli F, Mai R, Fares JE, Vignatelli L, Labate A, Naldi I, Avoni P, Parmeggiani A, Santucci M, Capannelli D, Di Vito L, Gambardella A, Baruzzi A, Tinuper P. Prognostic factors in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50 (suppl 1): 41–44
5. Adachi N, Akanuma N, Adachi T, et al. Déjà vu experiences are rarely associated with pathological dissociation. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:417–9.
6. Maria Teresa Castilho Garcia Santana MT, Jackowski AP, Hattori da Silva H, Sales Ferreira Caboclo LO, Silva Centeno R, Bressan RA, Carrete H, Targas Yacubian EM. Auras and clinical features in temporal lobe epilepsy: A new approach on the basis of voxel-based Morphometry. *Epilepsy Research* (2010) 89, 327—338
7. B.S. Kasper BS, Kasper EM, Pauli E, Stefan H. Phenomenology of hallucinations, illusions, and delusions as part of seizure semiology. *Epilepsy and Behavior* 2010; doi:10.1016/j.yebeh.2010.03.006
8. Ferreira Caboclo LO, Miyashira FS, Andrade Hamad AP, Lin K, Carrete H, Sakamoto AC, Yacubian EM. Ictal spitting in left temporal lobe epilepsy: report of three cases. *Seizure* (2006) 15, 462—467
9. Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P, Guénot M, Fischer C, Mauguière F. Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41:681–686.
10. Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, Isnard J, Guénot M, Mauguière F. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical stimulation. *Cerebral Cortex* 2002; 12:376–385.
11. Winesett P, Feliciano CA, Tatum WO. Temporal lobe seizures triggering recurrent syncope by ictal asystole. *Epilepsy & Behavior* 14 (2009) 258–260
12. René Andrade Machado R, Solarte Mila RA. Ictal extension (dorsiflexion) of the toes in a patient with temporal lobe epilepsy: A new ictal lateralizing sign. *Epilepsy & Behavior* 12 (2010) 321-313.
13. Kaplan PW, Kerr DA, Olivi A. Ictus expectoratus: a sign of complex partial seizures usually of non-dominant temporal lobe origin. *Seizure* 1999; 8: 480–484
14. Aull-Watschinger S, Pataráia E, Baumgartner Ch. Sexual auras: Predominance of epileptic activity within the mesial temporal lobe. *Epilepsy & Behavior* 12 (2008) 124–127
15. Mascia A, Di Gennaro G, Esposito V, Grammaldo LG, Meldolesia GN, Giampa`a T, Sebastiano F, Falco C, Onorati P, Manfreda M, Cantorea G, Quarato P. Genital and sexual manifestations in drug-resistant partial epilepsy. *Seizure* (2005) 14, 133—138.
16. Lin K, Marx C, Caboclo L, Centeno R, Sakamoto AC, Yacubian E. Sign of the Cross (Signum Crucis): Observation of an uncommon ictal manifestation of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 14 (2009) 400–403
17. Andriani Rahal M, Araújo Filho GM, Sales Ferreira Caboclo L, Pellegrino Rosa V, Silva Centeno R, Carrete H, Garzon E, Sakamoto A, Targas Yacubian EM. Somatosensory Aura in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Semiologic Characteristics, MRI Findings and Differential Diagnosis with Parietal Lobe Epilepsy. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006; 12(3):155-160



18. Stefano Meletti S, Cantalupo G, Stanzani-Maserati M, Rubboli G, Tassinari CA. The expression of interictal, preictal, and postictal facial-wiping behavior in temporal lobe epilepsy: a neuro-ethological analysis and interpretation. *Epilepsy & Behavior* 4 (2003) 635–643
19. Szűcs A, Fogarasi A, Rásonyi G, Kelemen A, Narula L, Tóth V, Janszky J, Halász P. Peri-ictal water drinking in temporal lobe epilepsy: Is it a reliable lateralizing sign? *Epilepsy & Behavior* 2007; 11 (4): 578-581
20. Michelucci R, Pasini E, Nobile C. Lateral temporal lobe epilepsies: Clinical and genetic features. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl. 5): 52–54.
21. Kaido T, Otsuki T, Nakama H, Kaneko Y, Kubota Y. Complex behavioral automatism arising from insular cortex. *Epilepsy Behav* 2006; 8:315–319.
22. Kutlu G, Bilir E, Erdem A, Gomceli YB, Kurt S, Serdaroglu A. Hush sign: A new clinical sign in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 6 (2005) 452–455
23. Gambardella A, Labate A, Giallonardo A, Aguglia U. Familial mesial temporal lobe epilepsies: Clinical and genetic features. *Epilepsia*; 2009: 50(Suppl. 5):55–57

Capítulo 3

Semiología de las crisis en las epilepsias temporales y tipos semiológicos de las epilepsias temporales: segunda parte

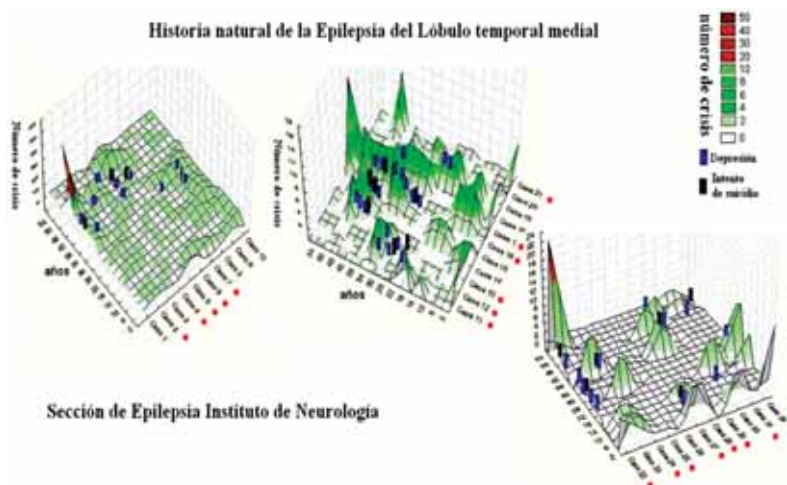
René Andrade Machado¹
Adriana Goicoechea Astencio²
Arlety García espinosa³

A pesar de que la Epilepsia del lóbulo Temporal (ELT) se considera una entidad en sí misma; las diferentes formas evolutivas, las disímiles etiologías que la producen y las distintas respuestas al tratamiento justifican hablar de un síndrome de Epilepsia del Lóbulo Temporal, existiendo formas mesiales y neocorticales. En un estudio que se realizó en nuestra institución con el objetivo de conocer las formas evolutivas de la ELT y en especial de la ELTm (Epilepsia del Lóbulo temporal mesial) advertimos que existen diferentes formas evolutivas con distintas implicaciones pronósticas y terapéuticas, inclusive en cuanto al concepto de refractariedad. Suele ocurrir que un paciente, puede ser considerado refractario o no, dependiendo del momento en que se evalúe, porque en el síndrome de ELTm existen diferentes formas evolutivas, como se pone de manifiesto en la siguiente gráfica.

¹ Neurólogo, Epileptólogo, Máster en Psicología Profesor e investigador auxiliar. Coordinador de epilepsia Instituto de Neurología y Neurocirugía, Facultad de Medicina Manuel Fajardo Universidad Médica de La Habana. Habana. Cuba

² Neuróloga, Epileptóloga, Instituto de Neurología y Neurocirugía, Facultad de Medicina Manuel Fajardo. Universidad Médica de la Habana. Habana. Cuba.

³ Psiquiatra, Especialista en Medicina General Integral Hospital Psiquiátrico de la Habana. Eduardo Bernabé Dupungé, Universidad Médica de la Habana. Habana. Cuba.



Gráfica 1. Historia natural de la epilepsia del lóbulo temporal medial

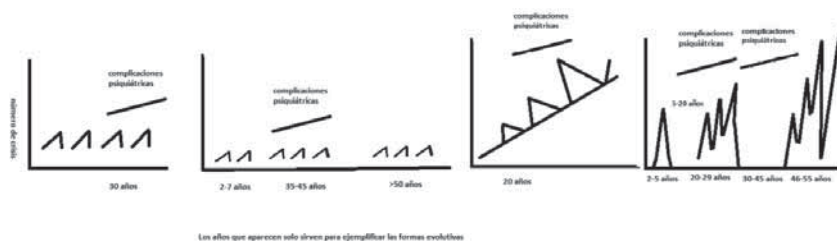
Los primeros 10 pacientes que aparecen en el gráfico del extremo superior izquierdo comparten una forma evolutiva similar, el cuadro clínico cursa con pocas crisis por mes, tienen un comportamiento exacerbante-remitente debido a que pueden pasar uno o dos años sin crisis para volver a presentarlas. Después de la tercera década de la vida tienen complicaciones psiquiátricas del tipo de depresión e intentos de suicidio.

Los pacientes del 11 al 14 tienen un comportamiento bifásico tienen un incremento de las crisis en los primeros años de la vida y luego entre los 35 y 45 años cuando aparecen además las complicaciones psiquiátricas, entre estos periodos suelen tener un número muy escaso de crisis y suelen sentirse bien de “la epilepsia”.

Los pacientes del 15 al 20 tienen un comportamiento crónico progresivo siempre tienen crisis y estas tienen tendencia a incrementarse en frecuencia a pesar de los múltiples tratamientos (concepto clásico de refractaria). Las complicaciones psiquiátricas aparecen tempranamente después de la adolescencia.

Los pacientes del 21 al 32 tienen una enfermedad con períodos de exacerbación y remisión pero los períodos de remisión son largos de hasta 12 años durante los cuales los pacientes pueden ser considerados inclusive curados, sin epilepsia refractaria, pero son comunes las complicaciones psiquiátricas en los períodos de exacerbación y en los de remisión como fenómeno de normalización forzada o depresión alternativa con o sin intentos de suicidio.

Estas formas clínico evolutivas obedecen a formas diferentes de la enfermedad y además llevan a reconsiderar el concepto de refractariedad y de progresión de la enfermedad. Las diferentes formas pueden resumirse del siguiente modo:



A continuación se exponen los distintos tipos de ELT.

Tipos semiológicos de epilepsia del lóbulo temporal (1-9).

Epilepsia del lóbulo temporal Benigna: En la última década, se ha reconocido una forma benigna de la Epilepsia del Lóbulo temporal (ELTb) donde los factores genéticos probablemente juegan un papel primordial. En pacientes con ELTb, las crisis epilépticas habitualmente empiezan aproximadamente a la edad de 30 años, y son típicamente bien controladas por la medicación antiepiléptica en monoterapia e incluso en dosis subterapéuticas. En estos pacientes existe una alta frecuencia de historia familiar de crisis febriles o de epilepsia, mientras que son raros los antecedentes de injuria severa y crisis febriles complejas. El examen neurológico es normal y sin la evidencia de deterioro cognoscitivo. Predominan crisis con auras experienciales o autonómicas y son inusuales las generalización secundaria y las crisis parciales complejas. El EEG (electroencefalograma) muestra típicamente anomalías epileptiformes localizadas en las regiones temporales. Debido a la presentación con crisis autonómicas comúnmente son confundidas con ataques de pánico y trastornos gastrointestinales. Además los pacientes habitualmente no buscan ayuda médica por mucho tiempo, hasta que las crisis frecuentes afectan la calidad de vida. Las neuroimágenes en la ELTb muestran signos de Esclerosis Hipocampal en un 1/3 de los casos. Se ha postulado que es una enfermedad con gran predisposición genética. Los hallazgos clínicos, EEG, de imágenes y el curso de la ELTb son similares a los de la ELT Autosómica Dominante (ELT-AD). En las formas esporádicas en los que hay esclerosis Hipocampal (EH), los pacientes tienen más antecedentes de crisis febriles y mayor riesgo de epilepsia en los familiares. Todos estos hallazgos indican que existe una predisposición genética en la ELTb y que factores ambientales pueden desencadenar la aparición de la epilepsia, quizás existan genes de susceptibilidad que actuando en consonancia con factores ambientales conllevan a la aparición del fenotipo (2,9).

Epilepsia del lóbulo temporal mesial familiar sin esclerosis hipocampal y/o crisis febriles: En estos pacientes el cuadro clínico se caracteriza por el comienzo en la adolescencia o en la edad adulta temprana. Las crisis son del tipo de auras experienciales con fenómenos como el Déjà vú y crisis autonómicas, las crisis de desconexión no son frecuentes, no se asocian a Esclerosis Hipocampal y el pronóstico es excelente. El EEG en la mayoría de los casos es normal. Algunos pacientes han reportado migraña, que también es padecida por muchos familiares. La base genética es desconocida.

Epilepsia del lóbulo temporal mesial familiar con esclerosis hipocampal y/o crisis febriles: La mayoría de las familias con este tipo de epilepsia tienen una gran heterogeneidad en cuanto a los antecedentes de crisis febriles, el grado de atrofia hipocampal y la respuesta a la medicación. Su debut es habitualmente a los 10 años, las crisis son parciales complejas con automatismos oroalimentarios y gestuales simples, con ninguna o poca generalización secundaria. El EEG muestra hallazgos idénticos a las formas esporádicas y la RMN revela una Esclerosis Hipocampal ligera a moderada. Algunos familiares tienen esclerosis Hipocampal y no desarrollan crisis epilépticas. El pronóstico es bueno inclusive en casos que se han comportado como refractarios.

Epilepsia del lóbulo temporal mesial familiar con crisis febriles: este es un síndrome caracterizado por la presencia de varios familiares con crisis febriles pero ninguno con crisis generalizadas, en los cuales no se demuestra la presencia de esclerosis Hipocampal y ha sido asociado a mutaciones en el gen SCN1A y SCN1B.

Epilepsia del lóbulo temporal lateral

La ELT lateral se distingue de la ELT mesial (ELTm) particularmente por las características de las crisis que incluyen auras auditivas, crisis afásicas, frecuente generalización y un contexto clínico y etiológico diferente donde predominan los casos no lesionales. Incluyen solo el 10% de todas las ELT. En los últimos años se han descrito un número incrementado de pacientes con este tipo de epilepsia. Se ha clasificado de modos diferentes, ELT con síntomas auditivos Autosómica Dominante o ELT Lateral AD. Clínicamente ambas epilepsias se caracterizan por fenómenos auditivos prominentes, ausencia de lesiones en la RMN y evolución relativamente benigna. Se ha descrito un gen mutante en el 50% de los pacientes (gen 1 de la inactivación de gliomas rico en leucina (LGI1)).

Las crisis pueden aparecer desde el año de edad y hasta los 60 años con un debut promedio a los 18 años. La semiología ictal incluye la presencia de crisis focales (usualmente con fenómenos elementales) que se generalizan secundariamente a la forma tónico-clónica. Las crisis focales se caracterizan por auras auditivas en el 64% de los casos, con menos frecuencia las auras incluyen fenómenos visuales complejos (17%), ideas de influencia (16%), crisis autonómicas (12%), vertiginosas (9%), y síntomas sensoriales en un 13% de los pacientes. Las crisis afásicas asociadas o no a fenómenos auditivos constituyen el 17% del total de pacientes y a veces representan el único síntoma clínico. Las crisis ocurren tanto en sueño como en vigilia, al ocurrir en el sueño, las crisis auditivas, pueden pasar inadvertidas con mucha frecuencia.

Los estudios neurofisiológicos muestran características distintivas. El EEG evidencia actividad lenta temporal y/o paroxismos a forma de ondas lentas angulares, curiosamente estos paroxismos predominan en el lado izquierdo. Los potenciales cognitivos tienen las latencias del P300 prolongadas y el Test de Escucha Dicótica muestra una preponderancia para la audición por el oído izquierdo. Las imágenes por RMN de difusión tensor han mostrado cambios en la anisotropía en la región temporal izquierda de las familias estudiadas sugiriendo que existe una malformación del desarrollo cortical localizado, que no se demuestra en los estudios de RMN comunes.



Epilepsia del lóbulo temporal lateral atípica

Es un subsíndrome del anterior, pero en las familias estudiadas no se encuentra la mutación LGI1, clínicamente tienen menos síntomas auditivos y más autonómicos.

Epilepsia temporal con síntomas auditivos idiopática:

Es indistinguible de la ELTL-AD pero no hay antecedentes familiares y no se encuentra la mutación GLI1 clásica, se ha encontrado una mutación nueva de este gen y otra asociada a la presencia de crisis sensible a la voz escuchada por el teléfono (Epilepsia temporal con crisis inducidas por el teléfono).

Epilepsia del lóbulo temporal mesial esporádica con esclerosis hipocampal

Es el síndrome epiléptico focal más frecuente en el adulto. En más del 80% de los casos existe una historia natural que es de inestimable valor para el diagnóstico de la entidad. Frecuentemente los pacientes refieren antecedentes de un evento precipitante inicial que habitualmente es uno de los siguientes: crisis febriles complejas, meningoencefalitis antes de los 5 años, trauma craneal antes de los 5 años o hipoxia ligera. Después de este antecedente los pacientes pueden seguir varias evoluciones (9):

- En algunos casos, los pacientes no presentan crisis epilépticas pero padecen trastornos en el aprendizaje y consultan al psiquiatra por ansiedad y depresión que los lleva acometer varios intentos de suicidio antes de presentar crisis epilépticas, las cuales aparecen generalmente después de la segunda o tercera década de la vida.

- Otro grupo está representado por pacientes con o sin trastornos del aprendizaje o psiquiátricos antes dichos, pero que tienen crisis epilépticas en la primera década de la vida y se controlan fácilmente con antiepilépticos o inclusive sin estos y reaparecen en la segunda o tercera década de la vida para evolucionar a la refractariedad (5-7).

- Existe un grupo evolutivo donde las crisis aparecen desde el momento del evento precipitante inicial y nunca desaparecen siendo refractarias al tratamiento estos pacientes tarde o temprano tienen depresión y otros trastornos psiquiátricos (8-9).

- Hay un subgrupo de pacientes que tienen crisis tras el evento precipitante inicial después entran en remisión con o sin tratamiento, no desarrollan complicaciones psiquiátrica y las crisis pueden o no evolucionar a la refractariedad.

La semiología de las crisis es típica se inicia con uno de los siguientes cuadros (5-9):

1. Aura psíquica mnésica o afectiva
2. Aura autonómica
3. Aura representada por alucinaciones gustatorias
4. Aura representada por alucinaciones olfatorias

5. Una sensación experiencial inexplicable

6. Inicio con perturbación de la conciencia

Después de este inicio, es muy típico una inhibición de la actividad que se sigue de automatismos oroalimentarios y gestuales simples aunque pueden ser complejos incluso hipermotores, que afectan a una o ambas extremidades predominando típicamente los automatismos manuales unilaterales. Según la crisis evoluciona pueden presentarse movimientos distónicos unilaterales distales o proximales o posturas tónicas asimétricas como la postura del 4 o signo del 4, y la crisis puede terminar o evolucionar a una generalización secundaria con o sin previa versión de la cabeza y los ojos. Durante el período postictal, habitualmente prolongado, existe confusión, desorientación temporo-espacial, trastornos de lenguaje y los automatismos gestuales, entre los que se destacan por su valor semiológico y frecuencia, los automatismos de rascarse la nariz, estos suelen ocurrir tempranamente o tardíamente en el período postictal, ser unilaterales o bilaterales y con frecuencia cuando son unilaterales y tempranos son homolaterales a la zona epileptogénica.

La conducta postictal a veces es francamente psicótica o de depresiva, persistiendo desde varias hora hasta 3 días, aunque se han descrito pacientes con psicosis postictal que duran hasta 3 meses.

Las crisis de la ELTm esporádica tienen una frecuencia habitual de 3 a 4 por mes aunque esto es variable, son frecuentes en la noche sobre todo en las primeras horas del sueño. Es raro que en este síndrome se presente status epiléptico convulsivo, mientras que más a menudo se descubre la presencia de auras continuas y el status límbico, muchas veces como su forma de presentación al diagnóstico. Las crisis pueden ser precedidas de un trastorno afectivo (pre-ictal) caracterizado por tristeza, anhedonia, labilidad afectiva, irritabilidad, ideación suicida, minusvalía y pérdida de la autoestima, todo lo cual mejora después de que sobrevienen las crisis (9).

Desde el punto de vista neuropsicológico existe amnesia episódica y es una queja reiterada de los pacientes, la amnesia puede ser visual, verbal o de ambas modalidades, no es inusual encontrar signos de disfunción ejecutiva. Los pacientes pueden exhibir comportamientos impulsivos, rígidos, perseverantes, sin iniciativa y con frecuencia le carece del impulso necesario para emprender nuevas tareas. Estas características se evalúan con el test de las cartas de Wisconsin que revela un incremento en el total de errores y de errores perseverativos. (7,8).

La complicación psiquiátrica más evidenciada es un Trastorno Somatomorfo Disfórico Inter-ictal caracterizado por tristeza, anhedonia, irritabilidad, insomnio, impulsividad, disminución o aumento del apetito, incremento o disminución del peso, minusvalía, autovaloración inadecuada, pensamiento suicida, ansiedad, cefalea, dolores somáticos, disfunción sexual entre otros. (7,9).

El EEG inter-ictal de superficie es muy característico y en el 80% de los individuos, cuando se utilizan montajes adecuados, pueden apreciarse anormalidades tales como la actividad lenta temporal, la actividad delta rítmica intermitente temporal, paroxismos uni o bilaterales con focos independientes a forma de ondas lentas angulares localizados en los electrodos temporales verdaderos, aunque pueden verse puntas y ondas localizadas en regiones tempo-



rales. Los paroxismos pueden visualizarse en regiones frontales, parietales y occipitales pero siempre asociados a paroxismos registrados en electrodos temporales (6-9).

El patrón electrográfico cambia durante el sueño, en las fase REM desaparecen, incrementándose en la fase 1 y 2 del sueño No-REM.

Los patrones ictales son característicos: siguiendo a un electrodecremento focal temporal o generalizado, aparece una actividad rítmica con frecuencia theta (de 4-7Hz), localizada en los electrodos T1-T2, A1-A2, Pg1-Pg2 que evoluciona comprometiendo la neocorteza temporal ipsilateral, y luego la cara mesial contralateral o se propaga primero a las zonas mesiales contralaterales y luego a la neocorteza ipsilateral a la zona de inicio ictal. Sin embargo, aunque este patrón es clásico, estudios invasivos con corregistro de EEG de superficie han demostrado que puede activarse un hipocampo y la actividad propagarse a la neocorteza contralateral antes de reclutar las zonas mesiales contralaterales (comunicación personal). Rara vez el patrón ictal está constituido por frecuencias más rápidas o por solo un electrodecremento de la electrogénesis con o sin valor lateralizador. Es frecuente encontrar patrones del tipo *star-stop-start* seguidos de la actividad ya descrita, o bien un patrón de punta-onda periódica que antecede al patrón descrito (3-7).

La RMN estructural puede ser normal aunque los estudios histológicos de tejidos reseca-dos muestren esclerosis Hipocampal, en otros casos suele verse la atrofia del hipocampo y de otras estructuras mesiales, hiperintensidades en regiones mesiales en imágenes ponderadas en T2 y FLAIR, dilatación ventricular homolateral, malrotación del fornix e hiperintensidades en T2 en la sustancia blanca subcortical. Las lesiones pueden ser uni o bilaterales y simétricas o asimétricas.

El tratamiento de esta entidad es decepcionante pues tras ensayar múltiples farmacos no se consigue el control y el paciente se deteriora psíquica y socialmente. Curioso resulta el hecho de que las crisis pueden remitir por largos años y luego reaparecer, mientras el paciente que estaba libre de crisis, manifiesta severos trastornos depresivos y psicóticos e inclusive varios intentos de suicidio que no se asocian al comportamiento de la epilepsia. Por esto se deben ensayar dos farmacos antiepilépticas de primera línea para epilepsias focales y si no se logra control debe remitirse a la evaluación prequirúrgica. Si el paciente resulta un buen candidato una conducta ética y responsable es ofrecerle una lobectomía antero-mesial (7-9).

Las epilepsias y la crisis que aparecen en el Lóbulo temporal son complejas y no son más que la manifestación de la disfunción de zonas de corteza cerebral multimodales o ampliamente interconectadas, que relacionan la vida afectiva de los pacientes por un lado, con la vida vegetativa del otro; los sentimientos y emociones con la cognición; las zonas relacionadas con la motivación para la acción y las áreas motoras, por lo que en estos pacientes puede aparecer disfunción ejecutiva y percibir las más complejas vivencias que los seres humanos puedan experimentar. . Molesto resulta que con frecuencia caminen marginados por la sociedad, la familia, los médicos y lo más grave por ellos mismos, cuando en realidad su clínica tan florida nos llama a la atención médica de urgencia.

Bibliografía

1. Michelucci R, Pasini E, Nobile C. Lateral temporal lobe epilepsies: Clinical and genetic features. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl. 5): 52–54.
2. Kaido T, Otsuki T, Nakama H, Kaneko Y, Kubota Y. Complex behavioral automatism arising from insular cortex. *Epilepsy Behav* 2006; 8:315–319.
3. Kutlu G, Bilir E, Erdem A, Gomceli YB, Kurt S, Serdaroglu A. Hush sign: A new clinical sign in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 6 (2005) 452–455
4. Gambardella A, Labate A, Giallonardo A, Aguglia U. Familial mesial temporal lobe epilepsies: Clinical and genetic features. *Epilepsia*; 2009; 50(Suppl. 5):55–57
5. Sillanpaa M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy:prospective, long-term population-based study. *Brain* 2006; 129 (Pt 3):617–624.
6. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62:382–389.
7. AlphertsWC, Vermeulen J, Van Rijen PC, et al., Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Program. Verbal memory decline after temporal epilepsy surgery? A 6-year multiple assessments follow-up study. *Neurology* 2006; 67:626–631.
8. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007; 130:334–345.
9. Langfitt JT, Wiebe S. Early surgical treatment for epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 2008, 21:179–183.

Capítulo 4

Complicaciones psiquiátricas en la epilepsia del lóbulo temporal: clasificaciones, el trastorno psicótico como complicación

Adriana Goicoechea Astencio¹
René Andrade Machado²
Arlety García Espinosa³

Existen trastornos psiquiátricos que son particulares de los pacientes con epilepsia, los que presentan fenomenología clínica distintiva y pueden responder a formas específicas de tratamiento. Estos trastornos pueden dividirse en las siguientes categorías (1):

- Disfunción cognitiva (que afecta diferentes dominios según la localización de las descargas, la frecuencia, la patología lesional, edad en que se establece la epilepsia, etc)
 - Psicosis en la epilepsia: *Psicosis preictal, Psicosis ictal, Psicosis postictal, Psicosis interictal, Psicosis alternativa o con normalización forzada*
- Trastorno afectivo-somatomorfo (disfórico)
 - *Trastorno disfórico prodrómico, Trastorno disfórico postictal, Trastorno disfórico interictal, Síndromes afectivo-somatormorfos alternativos o con normalización forzada*

¹ Neuróloga, Epileptóloga, Instituto de Neurología y Neurocirugía, Facultad de Medicina Manuel Fajardo. Universidad Médica de la Habana. Habana. Cuba.

² Neurólogo, Epileptólogo, Máster en Psicología Profesor e investigador auxiliar. Coordinador de epilepsia Instituto de Neurología y Neurocirugía, Facultad de Medicina Manuel Fajardo Universidad Médica de La Habana. Habana. Cuba

³ Psiquiatra, Especialista en Medicina General Integral Hospital Psiquiátrico de la Habana. Eduardo Bernabé Dupungé, Universidad Médica de la Habana. Habana. Cuba.

- Trastornos de la personalidad
- Ansiedad/fobia
- Trastornos psiquiátricos inducidos por anticonvulsivantes (3).

Disfunción cognitiva

El perfil cognitivo en las personas con epilepsia es está caracterizado por dificultades en múltiples áreas incluyendo: funciones ejecutivas, el lenguaje, las praxias, la memoria, la velocidad en el procesamiento, la atención y las habilidades visuoperceptuales.

Herman y col. propusieron que el extenso daño extrahipocampal en la ELT puede subyacer a este variable perfil cognitivo. Hallazgos ulteriores han apoyado esta hipótesis y han incluido el rol del cerebelo mediante el condicionamiento clásico, se han relacionado los volúmenes de materia blanca con la velocidad en el procesamiento de la información, los volúmenes del lóbulo temporal lateral izquierdo con la nominación, los ganglios basales con los síntomas neuropsiquiátricos negativos y las características del funcionamiento cortical con el coeficiente de inteligencia (CI) (4). Existe especificidad del daño cognitivo, la lesión unilateral del lóbulo temporal del Hemisferio Derecho (HD) deteriora selectivamente el aprendizaje y la retención del material verbal (palabras, historias) y las lesiones del lóbulo temporal del Hemisferio No Dominante (HND) resultan en déficits de la memoria no verbal (localización espacial, detalles de las figuras entre otros) (5). Por tanto, el deterioro de la memoria suele ser específico como función de la lateralidad del foco epiléptico. Algunos neuropsicólogos incluso separan las funciones específicas del lóbulo temporal en las relacionadas con redes mesiales y las relacionadas con la participación de la neocorteza lateral. Las primeras involucran las estructuras temporomesiales y la relacionan con la retención y el recuerdo diferido, mientras que las estructuras laterales contribuyen particularmente al aprendizaje y al reconocimiento (6).

La corteza endorrinal es de gran importancia en el establecimiento de la memoria a largo plazo, de hechos y eventos (memoria declarativa episódica). Las estructuras extrahipocampales median la información semántica, mientras que el hipocampo es responsable de la recolección de episodios particulares. Luego, la memoria semántica suele estar preservada en la ELT medial, con mayor deterioro de la episódica en estos casos (7).

Los lóbulos frontales pueden contribuir a la asociación de la memoria visual/verbal con la regulación del estado de ánimo en estos pacientes. Un posible vínculo neuropatofisiológico para esta sugerencia puede verse en el concepto de la propagación temporo-frontal de la actividad epiléptica en ELT mediante los circuitos de asociación temporo-límbica con la corteza frontal dorso-lateral y fronto-orbitaria (fascículo uncinado, haz dorsal y ventral de asociación fronto-límbico) que ha sido introducido por Hermann y col (6).

Asimismo, el daño reportado en los núcleos talámicos mediales, específicamente el núcleo reuniens, puede contribuir a la disfunción cognitiva (7).

Existe un riesgo cognitivo general debido a los siguientes aspectos presentes en pacientes con ELT: depresión no tratada, deterioro de la memoria semántica en los pacientes con psicosis interictal, como revelara Flügel (8), bradipsiquia por el uso de FAE como la carba-



mazepina, el fenobarbital o la fenitoína y ocasionar trastornos de memoria secundarios a su efecto en el nivel de atención (9), lesiones temporales estructurales, efectos de las descargas epileptiformes recurrentes, y el aislamiento social y laboral

Impacto de la cirugía de la epilepsia en la cognición

El declinar postoperatorio de la memoria depende del volumen de tejido que es removido durante la cirugía, la reserva funcional de las estructuras remanentes, la edad al momento de la cirugía, el género, y el cociente intelectual previo. La amigdalohipocampectomía selectiva puede asociarse con menos cambios cognitivos posquirúrgicos que la lobectomía temporal, sin embargo si quedan crisis epilépticas persistentes o se activan nuevos circuitos subordinados a las mismas pueden aparecer trastornos cognitivos nuevos. Los cambios inmediatos pueden deberse al trauma quirúrgico inicial y resolverse unos meses después, por lo que la evaluación debe hacerse al menos 6 meses posterior a la cirugía. Los pacientes que pueden reducir o detener la toma de FAE tras la cirugía, pueden experimentar una mejoría significativa de la memoria, la velocidad del procesamiento y el lenguaje, particularmente si estaban tomando múltiples FAE a altas dosis, como es típicamente el caso (10).

Psicosis y ELT

La psicosis es más común en los pacientes con epilepsia que en la población general. De acuerdo a su relación con la ocurrencia de crisis epilépticas, puede clasificarse en psicosis periictal (preictal, ictal o postictal) e interictal.

Psicosis periictal: Se refiere a la psicosis que aparece días antes de la crisis habitualmente 72 horas, la que aparece durante la crisis epiléptica y la que aparece posterior a estas (desde las 72 horas hasta 3 meses después). Mientras que la psicosis ictal representa una expresión de la actividad de las crisis, la psicosis postictal usualmente sigue a un racimo de estas (11).

Psicosis ictal: status epilepticus parcial complejo

La sintomatología es pleomórfica e incluye: delirios, ilusiones, alucinaciones visuales y auditivas (que pueden tener contenido religioso), ideas de referencia, paranoia, interdigitación, inserción del pensamiento y bloqueo de este, delirio celotípico de grandiosidad entre otros. Existe una insistencia obsesiva perseverativa en oposiciones (ambivalencia) (blanco/negro, bueno/malo, derecho/izquierdo). Los ataques típicamente duran horas o pueden ser más prolongados y los síntomas fluctúan teniendo síntomas afectivos y comportamiento agitado. Como apuntara Weiser, el EEG en áreas perifocales puede mostrar un electrodecremento del trazado focal y el EEG de superficie puede mostrar atenuación regional o generalizada con desaparición de las descargas interictales (normalización forzada descrita por Landolt). Es claro que las descargas epileptiformes prolongadas (características del status) en regiones hipocampales y amigdalares, pueden estar asociadas con trastornos conductuales sin cambios evidentes en el EEG de superficie (12).

Psicosis postictal

La psicosis postictal complica a las epilepsias focales y generalizadas, siendo más frecuente en las focales y, especialmente, en la ELT (11).

Los criterios más aceptados en la actualidad son los criterios de Logsdail y Toone

1. Episodio de psicosis (frecuentemente con estado confusional).
2. Aparición posterior a una semana después de un clúster de crisis.
3. Psicosis que dura al menos 15 horas y menos de 2 meses estado mental caracterizado por delirio: paranoide y no paranoide, síndrome de malaidentificación, alucinaciones visuales, olfatorias, gustativas y auditivas con conciencia clara;
4. No evidencia de:
 - a) Historia de tratamiento con medicamentos antipsicóticos o psicosis en los últimos 3 meses
 - b) Toxicidad a los antiepilépticos
 - c) EEG no demuestra status epiléptico
 - d) Historia reciente de trauma craneal, intoxicación por alcohol, medicamentos o abstinencia

Kanner y Barry (2001) resumieron el cuadro clínico del siguiente modo:

1. Retraso entre el inicio de los síntomas psicóticos y la última crisis.
2. Duración relativamente corta de la psicosis
3. Sintomatología cargada de afectividad
4. Psicosis con delirios pleomórficos
5. Inicio de la psicosis postictal después de una larga duración de la epilepsia (un promedio de más de 10 años)
6. Respuesta rápida a bajas dosis de antipsicóticos o benzodiazepinas.

Nosotros hemos visto con frecuencia debut con síntomas psicóticos en pacientes con epilepsia de corta duración. Es posible que algunos casos de psicosis postictal aparente, sean debidos a actividad persistente de las crisis epilépticas y deban ser categorizados, por tanto, como casos de status epilepticus no convulsivo (12).

Algunos pacientes pueden desarrollar un síndrome periictal de Capgras (Capgras y Reboul-Lachaux, 1923) después de presentar miedo ictal. Se ha reportado hasta en 7% de los pacientes monitorizados en video-EEG (11).

Los factores de riesgo de psicosis postictal incluyen:

- Número incrementado de crisis tónico-clónicas generalizadas en epilepsia de larga fecha de evolución
- Disfunción cerebral bilateral, actividad epileptiforme bilateral independiente
- Antecedentes de encefalitis, trauma craneal y no de crisis febriles
- Presencia de displasias corticales focales

- Auras psíquicas, especialmente auras de miedo.
- Pacientes con disfunción temporal bilateral, en los que se realiza la cirugía de la epilepsia.

Taylor y col. reportaron que los pacientes con psicosis postictal tienen esclerosis mesial con menor probabilidad y muestran con más frecuencia pequeños tumores o malformaciones del desarrollo cortical.

En nuestra experiencia hemos encontrado cuatro pacientes con Psicosis postictal. Todos tenían un EEG ictal lateralizante pero con propagación rápida contralateral. Las crisis se generalizaban con mucha frecuencia y tenían auras psíquicas, la etiología en los distintos casos fue diferente: en uno un ganglioglioma temporal, esclerosis hipocampal en otro, un infarto temporal derecho en la tercera paciente y en un caso la epilepsia era criptogénica. Ninguno de ellos tenía antecedentes de crisis febriles.

Psicosis interictal

Los pacientes con psicosis interictal tienden a presentar su primera crisis epiléptica en la adolescencia temprana y exhibir psicosis en la década de los 20s o los 30s. Se ha reportado que los pacientes con epilepsia desarrollan psicosis interictal 14 a 15 años después de su primera crisis. Tanto los pacientes con epilepsias extratemporales como con ELT pueden desarrollar psicosis interictal. No todos los estudios demuestran que la frecuencia de psicosis en la ELT sea significativamente mayor que en otras epilepsias focales (13). La prevalencia es variable; en estudios en población general, de 2 a 7,1 %; en clínicas generales, de 0,8 a 9,2% y en clínicas de epilepsia o neurológicas, de 8,8 a 27% (14).

La psicosis crónica interictal (esquizofrenia-like) usualmente se desarrolla años después del inicio de la epilepsia. Clínicamente, la psicosis interictal se asemeja a la esquizofrenia primaria, pero el afecto y la personalidad premórbida parecen estar mejor preservados, falta la catatonía (posturas inusuales y manierismos), no existen antecedentes familiares de esquizofrenia, hay presencia de alucinaciones gustatorias, olfatorias y visuales que raramente se ven en la Esquizofrenia (11). En algunos pacientes las psicosis interictal y postictal pueden coexistir o puede existir una progresión de la psicosis postictal a la interictal. La psicosis interictal en pacientes con ELT tiende a mostrar síntomas paranoides, inter o postictales (15).

Algunos autores han sugerido que la psicosis interictal es más probable que se desarrolle en pacientes con anormalidades del neurodesarrollo (11).

Estudios previos han reportado una duración de la epilepsia de más de 10 años antes del inicio de cualquier psicosis. Sin embargo, en varios de nuestros pacientes el comienzo de dichas manifestaciones ha sido antes de 5 años del debut de la enfermedad epiléptica.

Psicosis alternativa

En esta complicación el paciente alterna entre períodos de crisis epilépticas clínicas manifiestas y conducta normal y otros períodos libres de crisis acompañados de trastornos conductuales, que usualmente se asocia a normalización paradójica del EEG (normalización

forzada). El diagnóstico de psicosis alternativa puede hacerse en ausencia de EEG. Si la confirmación electroencefalográfica está disponible, puede ser calificado además, "con normalización forzada del EEG" (3).

Mecanismos de la psicosis en epilepsia (16)

Disbalance entre inhibición y sobreactivación, *Kindling*, propagación de las descargas epileptiformes a través de vías inusuales, alteración de los neurotransmisores, ELT con esclerosis mesial sobre todo cuando es izquierda. Y la disfunción frontal.

Suicidio y psicosis

Los pacientes con epilepsia y trastornos psicóticos tienen menor capacidad de ajuste. Durante estos episodios los pacientes pueden presentar comportamientos extremadamente violentos y bien dirigidos, sobre todo siguiendo crisis parciales complejas. En reportes anteriores se ha encontrado que la violencia dirigida al medio puede tornarse en un impulso autodestructivo, el cual puede culminar en un intento de suicidio.

Se ha señalado que los episodios psicóticos per-ictales o pos-ictales en pacientes con epilepsia, son un factor de riesgo de suicidio reconocido. Los eventos autoscópicos paroxísticos, epilepsia y suicidio han sido, incluso, considerados una tríada clínica (14).

Es importante señalar que puede haber fenómenos de automatismo psíquico donde el paciente puede intentar suicidarse.

Imágenes en pacientes con psicosis y epilepsia

Estudios en pequeñas muestras han reportado reducciones del flujo cerebral regional en el giro temporal superior izquierdo con tareas de fluencia verbal o de la región temporal mesial y menor extracción regional de oxígeno en regiones frontotemporales en paciente con psicosis. Otros estudios de IRM y espectroscopía por IRM en ELT con psicosis, han reportado anomalías hipocampales bilaterales o izquierdas pero esto no ha sido confirmado por otros (16).

¿La presencia de psicosis posictal contraindica la cirugía?

Para hacer este análisis revisamos todos los estudios publicados tanto en inglés como en español que tuvieran como objetivo fundamental evaluar el impacto postquirúrgico de la psicosis (datos no publicados). Encontramos 11 estudios dedicados a psicosis y su relación con la cirugía de la epilepsia uno retrospectivo (de Taylor y col en 1972), 2 reportes de casos (Nees y col 2001; y Anhonry y col 2000), 3 estudios con seguimiento postquirúrgico pero el diagnóstico de las complicaciones psiquiátricas no se hizo por entrevista, escalas o instrumentos validados (CIE-10, DSM-IV o III o la MEPI (Lendt y col 2000; Mayangi 2001 y Davinson y Falconer 1975), revisamos 5 estudios prospectivos, con medición de los trastornos



psiquiátricos con instrumentos validados con seguimiento prequirúrgico y postquirúrgico entre los 2 y 12 años, la muestra varió entre los 42 pacientes y los 415, con una media de 174,4 pacientes DE (desviación estándar) ± 57 (Taylor y col 1972; Altsholer y col 1999; Wrench y col 2009; Reuber y col 2004; Mattson y col 2005; Shawetal y col 2004). Nosotros analizamos estos estudios que satisfacen los criterios mínimo indispensables para extraer conclusiones válidas (datos no publicados):

Del total de 879 pacientes solo 21 desarrollaron psicosis posquirúrgica de novo, los factores asociados con la aparición de psicosis de novo fueron: la presencia de anomalías estructurales bilaterales; cirugía del lado izquierdo, presencia de hamartoma, y control postquirúrgico de las crisis. Ninguna asociación se encontró con la presencia previa de psicosis. Ni se relacionó el control postquirúrgico de las crisis con la presencia previa de psicosis.

En el estudio de Guarmeri y col 2009, solo la presencia de ansiedad y de trastorno de la personalidad se correlacionó con el pobre control postquirúrgico de las crisis (16).

La presencia de psicosis postictal pudiera ser un predictor de pobre resultado postquirúrgico debido a su relación con disfunción temporal bilateral. Sin embargo, algunos autores han reportado buenos resultados, obteniendo buen control de crisis y no recurrencia de la psicosis (15).

En conclusión, aunque la psicosis ha sido considerada por algunos autores una contraindicación para la cirugía de la epilepsia, con una intervención psiquiátrica apropiada, los pacientes con epilepsia refractaria y psicosis interictal pueden ser sometidos a investigación preoperatoria prolongada y cirugía exitosa (14).

Tratamiento de la psicosis en epilepsia

El tratamiento de la psicosis en pacientes con epilepsia, se debe iniciar por el neurólogo de asistencia, remisión al psiquiatra de los pacientes con ideación suicida, excitación marcada, síntomas de automatismos psíquicos o los que no mejoran con la medicación impuesta. Debe tener en cuenta en qué momento ocurre en relación con las crisis epilépticas. Las psicosis ictales deben ser tratadas controlando las crisis y, por tanto, con FAE. En caso de psicosis postictal o psicosis por un status límbico, debe considerarse primero que son autolimitadas frecuentemente, algunos autores han demostrado que solo con vigilancia la mayoría de los pacientes vuelven a su estado original sin intervención medicamentosa. La terapia aguda con benzodiazepinas es aconsejable, a veces con terapia antipsicótica adicional si la psicosis es particularmente florida o incluso el Litio; el clobazam es una opción. La psicosis postictal también puede responder a la terapia electroconvulsiva, pero esto usualmente no es necesario. La terapia con Clobazam puede emplearse cuando aparecen los primeros síntomas como falta de sueño e irritabilidad.

En la psicosis interictal, usualmente las drogas antipsicóticas a bajas dosis son suficientes. Casi todos los fármacos antipsicóticos disponibles son ligeramente epileptogénicos, pero la incidencia de esto es mucho menor con los atípicos que son de elección en estos pacientes (12). Nosotros tenemos experiencia con el uso de la Olanzapina (dosis de 5-20 mg/día al acostarse) y la Quetiapina (50-300mg/día, dividido en tres dosis), todos a bajas dosis logran

controlar los síntomas psicóticos y no hemos visto empeoramiento de las crisis epilépticas. Los pacientes deben de seguirse con perfil glicémico y lipidograma por el riesgo de inducir síndrome metabólico, aunque solo hemos visto incremento del peso en pacientes bajo tratamiento con Olanzapina. En la psicosis postictal el tratamiento lo damos mientras que hayan síntomas productivos y luego lo comenzamos a retirar, en la psicosis interictal el tratamiento es crónico, aunque intentamos tener a los pacientes con la menor dosis posible. Cuando las manifestaciones fallan a responder al tratamiento adecuado, debe sospecharse que están ocurriendo en el período periictal, de crisis epilépticas que están pasando inadvertidas, en cuyo caso, como ya mencionamos anteriormente, el tratamiento de elección es introducir un FAE para mejorar el control de las mismas. Esto lo hemos visto con alguna frecuencia en nuestras consultas.

Además, debemos tener en cuenta si la sintomatología psicótica, apareció al introducir algún FAE. De ser así, lo más conveniente es su retirada. Por ejemplo, existen medicamentos para la epilepsia que no deben usarse en la ELT Uno de ellos es el topiramato, ya que presenta riesgo de inducir psicosis.

Conclusiones

Los trastornos del estado de ánimo son relativamente frecuentes en pacientes con epilepsia y su identificación temprana es esencial para minimizar el riesgo de suicidio, el impacto negativo en la calidad de vida y los costos. Los neurólogos deben entrenarse en el reconocimiento de estos desórdenes y en su tratamiento. No obstante, los psiquiatras deben ser involucrados en el manejo de pacientes con trastornos bipolares, ideación suicida o trastornos depresivos con síntomas psicóticos o cualquier paciente cuyos episodios depresivos han fallado a responder a la farmacoterapia en el pasado (32).

Bibliografía

1. Ertekin B, Kulaksızog˘lu I, Ertekin E, Grses C, Bebek N, Gkyig˘it A, Baykan B. A comparative study of obsessive–compulsive disorder and other psychiatric comorbidities in patients with temporal lobe epilepsy and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 14 (2009) 634–639.
2. Pascual MA, Pascual J, Rodríguez L, Rojas F, Tejeiros A. Epilepsy: epidemiological study in a child population. *Bol Med Hosp Infant Mex* 37 (1980) 811–821.
3. Krishnamoorthy E, Trimble Mr, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 10 (2007) 349–353.
4. Tuchscherer V, Seidenberg M, Pulsipher D, Lancaster M, Guidotti L, Hermann B. Extrahippocampal integrity in temporal lobe epilepsy and cognition: Thalamus and executive functioning. *Epilepsy & Behavior* 17 (2010) 478–482.
5. Moscovitch DA, McAndrews PA. Material-specific deficits in “remembering” in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. *Neuropsychologia* 40 (2002) 1335–1342.
6. Helmstaedter C, Sonntag-Dillender M, Hoppe C, Elger CE. Depressed mood and memory impairment in temporal lobe epilepsy as a function of focus lateralization and localization. *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) 696–701.



7. Schwarcz R, Witter MP. Memory impairment in temporal lobe epilepsy: the role of entorhinal lesions. *Epilepsy Research* 50 (2002) 161–177.
8. Flugel D, O’Toole A, Thompson PJ, Koepp MJ, Cercignani M, Symms MR, Foong J. A neuropsychological study of patients with temporal lobe epilepsy and chronic interictal psychosis. *Epilepsy Research* 71 (2006) 117–128.
9. Jokeit H, Kramer G, Ebner A. Do antiepileptic drugs accelerate forgetting? *Epilepsy & Behavior* 6 (2005) 430–432.
10. Baxendale S. The impact of epilepsy surgery on cognition and behaviour. *Epilepsy & Behavior* 12 (2008) 592–599.
11. Foonga J, Flugel D. Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations. *Epilepsy Research* (2007) 75, 84–96.
12. Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Research* (2009) 85, 172—186.
13. Adachi N, Onuma T, Hara T, Matsuura M, Okubo Y, Kato M, Oana Y. Frequency and age-related variables in interictal psychoses in localization-related epilepsies. *Epilepsy Research* 48 (2002) 25–31.
14. Marchetti RL, Fiore LA, Valente KD, Gronich G, Nogueira AB, Tzu WH. Surgical treatment of temporal lobe epilepsy with interictal psychosis: results of six cases. *Epilepsy & Behavior* 4 (2003) 146–152.
15. Aachi N, Onuma T, Nishiwaki S, Murauchi S, Akanuma N, Ishida S, Takei N. Inter-ictal and post-ictal psychoses in frontal lobe epilepsy: A retrospective comparison with psychoses in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 328–335.
16. Guarmeri R, Walz R, Hallak JE, Coimbra E, de Almeida E, Cescato MP, Velasco TR, Alexandre VJ, Terra VC, Carlotti CG, Assirati JA, Sakamoto A. Do Psychiatry comorbidities predict postoperative seizure outcome in Temporal Lobe Epilepsy? *Epilepsy and Behavior* 2009; mar 14(3):529-534

Capítulo 5

Epilepsia del lóbulo temporal: trastornos afectivos, uso de fármacos antiepilépticos y personalidad

Adriana Goicoechea Astencio¹
René Andrade Machado²
Arlety García Espinosa³

En la epilepsia, los trastornos depresivos suelen presentarse con características que difieren de las de la depresión en pacientes con trastornos psiquiátricos primarios y en ocasiones no cumplen los criterios incluidos en el DSM-IV. A pesar de sus múltiples expresiones clínicas y su alta prevalencia en epilepsia, usualmente no son reconocidos ni tratados. La depresión es desde 3,7 hasta 17 veces más frecuente en pacientes con epilepsia que en la población en general.

La depresión en pacientes con Epilepsia del Lóbulo temporal medial puede ser periictal, preictal, postictal interictal y como fenómeno alternativo o normalización forzada.

¹ Profesor de Neurología y Jefe de la sección de Epilepsia. Instituto de Neurología y Neurocirugía, Habana, Cuba

² Neuróloga Instituto de Neurología y Neurocirugía, Habana, Cuba

³ Psiquiatra. Hospital Psiquiátrico de la Habana. Eduardo Bernabé Dopunge Ordaz, Cuba

Depresión periictal

La depresión periictal precede o sigue en horas o días a una crisis epiléptica. Mientras que la depresión ictal es la expresión clínica de una crisis afectiva. Ha sido estimado que los síntomas psiquiátricos ocurren en el 25% de las auras y 15% de estos involucran cambios en el afecto o en el estado de ánimo. La depresión ictal es el segundo trastorno afectivo más frecuente después del miedo/ansiedad. Típicamente los síntomas afectivos son breves, estereotipados, ocurren fuera de contexto y asociados con otros fenómenos ictales. Los síntomas más frecuentes incluyen: sentimientos de anhedonia, culpa e ideación suicida. Más típicamente, son seguidos de trastornos de conciencia, cuando la crisis epiléptica evoluciona de una parcial simple a una parcial compleja.

Los episodios depresivos pre-ictales generalmente se presentan como un ánimo disfórico precediendo a la crisis. En ocasiones, los síntomas prodrómicos pueden extenderse por horas e incluso 1 a 3 días antes del inicio de la crisis.

Los síntomas postictales de depresión siguen a la crisis durante el período postictal y pueden durar hasta 120 horas después de la crisis. De gran preocupación es la ideación suicida que puede aparecer en este momento. Los síntomas interictales de depresión empeoran en severidad durante esta fase e impactan la calidad de vida.

Depresión interictal

La depresión interictal en los pacientes con epilepsia, generalmente se presenta como una depresión crónica que tiende a simular más un trastorno distímico, con características endógenas y curso intermitente. Estos episodios tienen períodos sintomáticos de horas a días interrumpidos por períodos libres de síntomas de similar duración. Aunque su semiología se parece a la del trastorno distímico, la recurrencia de períodos asintomáticos excluye los criterios del DSM-IV para esta condición. Estos pacientes usualmente presentan un cuadro clínico pleomórfico que consiste en anhedonia (con o sin desesperanza), fatiga, ansiedad, irritabilidad, baja tolerancia a las frustraciones y labilidad emocional, con episodios de llanto. Algunos pacientes también presentan cambios en el apetito, en el patrón de sueño y en la concentración. Blumer acuñó el término de trastorno disfórico interictal y agrupó los síntomas en dos categorías: un grupo depresivo-somatomorfo, con depresión, anhedonia, dolor e insomnio y un segundo grupo con trastornos afectivos, incluyendo irritabilidad, euforia, miedo y ansiedad. Él estimó que hasta dos terceras partes de los pacientes con epilepsia refractaria presentan un trastorno disfórico interictal.

Andrade y col. desarrollaron una investigación en nuestro centro acerca de las características de la depresión en los pacientes con ELT y encontraron que el 62,5% de los pacientes tenían un trastorno afectivo no posible de clasificar por los sistemas actuales de clasificación del CIE-10 o el DSM-IV, ya que la duración era breve (menos de 15 días), tenían disforia que alternaba con irritabilidad y euforia. Estos síntomas precedieron o sucedieron a las crisis epilépticas en 67,5% de los pacientes. Además de la sintomatología afectiva, aparecieron otros síntomas asociados como obsesiones, disforia, cansancio, flojera, sensación de ahogo y dificultad para concentrarse. Todos tuvieron una duración menor a 15 días y los pacientes estuvieron al



menos 2 meses libres de ellos. Por otra parte, entre los determinantes del trastorno afectivo se hallaron: edad de debut de la epilepsia, los antecedentes de enfermedades psiquiátricas, el número de crisis mensual, la atrofia hipocampal bilateral y la ELT izquierda (1).

Trastorno bipolar y epilepsia

Se ha encontrado una prevalencia de estos trastornos en 12,2% de los pacientes con epilepsia, de 1,6 a 2,6 veces más frecuente en ellos que en otros pacientes con enfermedades crónicas y 6,6 veces mayor que en poblaciones de sujetos sin enfermedades crónicas (desórdenes bipolares primarios). En una investigación realizada en nuestro centro se encontraron casos con trastorno bipolar en 32,3%.

Mecanismos de la depresión (2-5)

Existen varias hipótesis acerca de los mecanismos de la depresión en epilepsia:

- La hipótesis de las monoaminas que postula que la depresión resulta de una transmisión monoaminérgica insuficiente en las sinapsis cerebrales. Los pacientes con ELT tienen una reducción de la afinidad de la serotonina al receptor de 5-HT 1A, lo que sugiere eventos excitotóxicos después de crisis epilépticas provocan una disminución de los receptores 5-HT 1A o una alteración estructural de los mismos, los cuales tienen propiedades inhibitorias en las neuronas glutamatérgicas, por lo que la baja densidad de estos puede conllevar a un incremento en la actividad epileptiforme. Esto explicaría en alguna medida la bidireccionalidad temporal reportada entre ambas condiciones (3).
- La hipótesis neurotrófica sugiere que existe deficiencia de un soporte neurotrófico contribuyendo a la patología del hipocampo. El hipocampo tiene influencia inhibitoria sobre las neuronas del hipotálamo que contienen factor liberador de corticotrofina, mientras que la amígdala tiene una influencia excitatoria directa. Los glucocorticoides una vez en la circulación, ejercen una retroalimentación poderosa, con incremento de la inhibición hipocampal y de la actividad dicho eje. La concentración elevada de estos sostenidamente, puede dañar las neuronas hipocampales (fundamentalmente del sector CA3) e interfiere con el desarrollo de nuevas células granulares en el giro dentado del hipocampo adulto (2-3).
- Relación entre depresión, suicidio y niveles de colesterol

Investigaciones epidemiológicas recientes han sugerido que los niveles bajos de colesterol están asociados con mortalidad externa, incluyendo muerte por suicidio. Se ha propuesto que el colesterol disminuido a nivel de las membranas reduce el transporte de la serotonina y como la función de las membranas celulares son dependientes del colesterol, los niveles plasmáticos de colesterol reducidos resultan en disminución de la disponibilidad de la serotonina cerebral. Además, se ha demostrado que el incremento de los síntomas de depresión, un factor de riesgo de suicidio importante, también se correlaciona con bajo colesterol. De manera significativa, la consistencia de la asociación entre el bajo colesterol y el suicidio, ha sido considerada un biomarcador muy útil para los candidatos a suicidarse (4-5).

Las bajas concentraciones plasmáticas de colesterol por otra parte preceden un peor desenlace del trastorno depresivo en los pacientes con ELT a pesar del tratamiento antidepressivo; los pacientes con mayores concentraciones de colesterol tienen menos intentos de suicidio, menos depresión y mejor respuesta a los SSIRs (inhibidores selectivos de recaptación de Serotonina). Un análisis de supervivencia Kaplan-Meier apoya la relación predicha entre los bajos niveles de colesterol y la probabilidad de intentos de suicidio ulteriores a pesar del régimen con SSRI. La incidencia de intentos de suicidio acumulada estimada para aquellos con bajas concentraciones de colesterol fue inferior comparada con el grupo con colesterol elevado (1,6-7).

Suicidio y depresión véase capítulo relacionado con suicidio y epilepsia del Lóbulo Temporal

¿Constituye la depresión una contraindicación para la cirugía de la epilepsia?

Para hacer este análisis revisamos todos los estudios publicados en la literatura en relación con la evolución postquirúrgica y la presencia de un trastorno afectivo prequirúrgico (datos no publicados). Se encontraron 26 estudios solo analizamos aquellos con un tamaño de muestra superior a 40 pacientes, con un diseño prospectivo, que evaluaran el estado premórbido (precirugía) y postcirugía con instrumentos validados, con un tiempo medio de seguimiento superior a 2 años, con estas características solo encontramos 11 estudios (Jensen y Larsen 1979; Robert y col 1990; Machanda y col 1993; Chovaz y col 1994; Glosser y col 1999; Kanemoto y col 2001; Christodorlov y col 2002, Cairán y col 2003, Shau y col 2004; Devinsky y col 2005; Guarmeri y col 2009)

El tamaño de la muestra osciló entre 42-415 pacientes con una media de 174 y DE (desviación estándar) ± 57 pacientes

Trastorno depresivo previos a la cirugía en 204 de 460, posterior a la cirugía aparecieron 52 nuevos casos de depresión posquirúrgica., 144 paciente resolvieron el trastorno afectivo después de la cirugía. Los factores de riesgo asociados a la aparición de depresión postquirúrgica fueron: trastornos de personalidad previos, pobre control de crisis postquirúrgico, en un estudio la presencia de depresión prequirúrgica se correlacionó con la aparición postquirúrgica de esta. No se encontró relación entre la presencia prequirúrgica de depresión y la evolución de las crisis después de la cirugía. En conclusión la depresión no contraindica la cirugía si el paciente tienen alta probabilidad de quedar libre de crisis probablemente mejorará la depresión también, el factor de riesgo más importante es la presencia de un trastorno de personalidad con mal ajuste social (datos personales no publicados)

La complicación psiquiátrica más frecuentemente reportada después de la cirugía de la epilepsia son los trastornos del estado de ánimo incluyendo labilidad emocional y depresión, lo cual es a menudo transitorio y usualmente ocurre en los primeros 3 meses tras la cirugía (30). La depresión puede aparecer por primera vez en el postoperatorio. La prevalencia reportada de depresión “de novo” es de 5 a 25%, fundamentalmente después de la cirugía del lóbulo temporal.

Se han reportado casos de suicidio después de la cirugía de la epilepsia, los cuales pudieron estar asociados con desórdenes del estado de ánimo como depresión, aunque el papel preciso de la cirugía o los factores precipitantes no han sido completamente esclarecidos.



El período postoperatorio puede entrañar un reto adaptativo psicosocial significativo, incluyendo dificultades para abandonar el rol de enfermo y la pérdida de la consideración extendida al crónicamente enfermo. Estas dificultades forman parte de la “carga de la normalidad” y pueden contribuir a un decremento del ánimo en este período. Factores epileptológicos también pueden estar asociados con la depresión tras la cirugía de la epilepsia, las crisis epilépticas recurrentes están ligadas a la depresión en algunos estudios. Por otra parte la depresión postquirúrgica no siempre se asocia a un pobre resultado en cuanto al control de las crisis. De esta manera, el paciente puede ser asistido con intervención precoz y tratamiento para facilitar un resultado positivo en cuanto al estado de ánimo (9).

Tratamiento de la depresión en epilepsia

Antes de iniciar el tratamiento antidepresivo en cualquier paciente, es importante descartar las siguientes causas potenciales del episodio depresivo:

-El episodio depresivo siguió la retirada de un FAE (fármaco antiepiléptico) con propiedades estabilizadoras del estado de ánimo como: carbamazepina, ácido valproico o lamotrigina. En dicho caso, reinicie el tratamiento

-El episodio depresivo siguió la introducción o el incremento en la dosis de un FAE con propiedades psicótropas negativas conocidas. En tal caso, reduzca la dosis o suspenda el agente causal. Si, por otra parte, el FAE ha logrado el mejor control de crisis epilépticas hasta el momento, el clínico tiene la opción de tratar la depresión sintomáticamente.

-La depresión siguió el cese súbito de las crisis epilépticas en un paciente con epilepsia intratable previa. En este caso, es aconsejable el tratamiento sintomático con un antidepresivo puede considerarse (1-3).

En un Programa Colaborativo para la Investigación de la Depresión del NIMH, la psicoterapia se comparó con la farmacoterapia, con todas las técnicas mostrando igual eficacia. Las intervenciones medicamentosas tienen mayor utilidad en las personas que presentan síntomas depresivos más graves.

El paciente debe ser vigilado cuidadosamente durante este período en la cual el medicamento antidepresivo aún no es efectivo lo que puede tardar de 2 a 3 meses por la posibilidad del empeoramiento de la depresión e ideación suicida. Mantenga el tratamiento por un período que dura de 4 a 9 meses para prevenir recurrencias. La terapia de mantenimiento puede ser requerida en muchos pacientes dada la posibilidad de recaída hasta en 85%. El tratamiento a largo plazo se recomienda en pacientes con 3 eventos depresivos o más, un episodio particularmente grave, síntomas residuales continuados, suicidio o psicosis (10).

No hay reportes en la literatura de los antidepresivos tricíclicos (ADT) induzcan crisis a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los SSRI deben ser considerados la primera línea de tratamiento en pacientes deprimidos con epilepsia, ya que son seguros con respecto a la propensión a las crisis, con menos probabilidad tiene resultados fatales por sobredosis y generalmente tienen un perfil favorable de efectos adversos, son eficaces en los trastornos distímicos y en síntomas de irritabilidad y pobre tolerancia a las frustraciones. Los SSRI con

mínimos o sin efectos en las isoenzimas CYP450, como el citalopram y la sertralina, deben ser considerados en los pacientes que toman FAE con metabolismo hepático, para evitar las interacciones farmacocinéticas.

Un síndrome de abstinencia puede resultar de la discontinuación abrupta de un SSRI o SNRI de acción corta, con el debut agudo de mareos, náuseas, fatiga, sudoraciones, insomnio, sueños vívidos y síntomas psicológicos como agitación, impulsividad, despersonalización y quejas neurológicas (ej. parestesias, disquinesias) (10-11).

La Carbamazepina y el Valproato no tienen un efecto marcado sobre el estado de ánimo en pacientes con ELT medial. Un estudio publicado por Andrade R y col se documentó que la respuesta a los inhibidores depende de los niveles previos de colesterol, los niveles bajos predicen una peor respuesta (10). Otro de los medicamentos que empleamos es la Mirtazapina y se logró un control de los síntomas depresivos en 25 pacientes en 2 meses, con buena tolerancia, solo el aumento de peso y la hipersomnia fueron descritos como consecuencias del tratamiento. De modo que nosotros usamos Mirtazapina en personas delgadas y sertralina en las obesas.

Remisión al psiquiatra solo los pacientes con:

Depresión con síntomas psicóticos

Depresión con ideación suicida

Depresión refractaria

Depresión en los que se desea una intervención psicoterapéutica.

Trastornos de la personalidad

La alteración de la personalidad que ocurre durante las crisis es extremadamente rara. Sin embargo, el cambio de la personalidad en la ELT es un síndrome crónico, en el cual el inicio de los cambios en el comportamiento sucede al debut de las crisis. Este cambio de conducta usualmente continúa por muchos años, haciéndose gradualmente intenso. Lo interesante es, que después de remover el foco epiléptico, en un gran porcentaje, el cambio de la personalidad revierte o mejora.

Una característica de estos pacientes es que son particularmente hipermorales. La religiosidad es otra característica distintiva del trastorno de personalidad en este tipo de epilepsia esta adopta variadas formas: existen múltiples conversiones religiosas, pero en algunos pacientes toma una forma invertida, existiendo preocupación de los pacientes por aspectos extraterrenales o cósmicos. En algunos casos pueden estar preocupados por la religión, pero muchas veces descubrimos que es por el destino de la Tierra. Otro rasgo marcado de la personalidad de estos pacientes es la hierografía, por ejemplo, escriben diarios, pueden describir sus crisis epilépticas o las actividades de su vida diaria con un detalle impresionante, al final del mes escriben un resumen de esto y, luego, un resumen del resumen. Otros pacientes escriben poemas o cortos aforismos. También subrayan frases, es común que inserten marcas de acotación o señalan que algo en particular es de gran importancia. El contenido de esto tiende a ser pedante. En la mayoría de los pacientes hay cambios sexuales,



la hiposexualidad es lo más común, pero otros tipos de cambios sexuales también ocurren como el transvestismo, las mujeres con ELT tienden a ser bisexuales más frecuentemente que la población general o que las mujeres con otras epilepsias, lo cual es también una característica relevante. En general hay rasgos paranoides en sus discursos (13). Es prominente la presencia de un núcleo obsesivo-compulsivo (TOC). En el estudio sobre la tipificación de la depresión en nuestro centro encontramos que una diferencia entre la depresión neurótica y la de los pacientes con ELT era el incremento en estos últimos de los síntomas obsesivos. Waxman y Geschwind acuñaron el término síndrome de comportamiento interictal para describir una gama de conductas alteradas que ellos creyeron que estaban asociadas a la ELT, incluyendo circunstancialidad, preocupaciones sexuales y religiosas desmedidas e hipergrafía. Ulteriormente, Bear y Fedio, extendieron este síndrome al incluir la obsesionalidad.

Consideraciones para la cirugía de la epilepsia

Se ha demostrado que los pacientes con síndromes psiquiátricos preoperatorios pueden ser más propensos a experimentar crisis psiquiátricas después de la cirugía y que una incapacidad para la adaptación emocional presenta el riesgo de sucumbir a una depresión postquirúrgica. Los pacientes con trastornos de la personalidad son altamente vulnerables a los factores estresantes y tienen un umbral reducido para la emergencia de crisis psiquiátricas (13).

Ansiedad/fobia en ELT

La prevalencia de los trastornos de ansiedad en los pacientes con epilepsia va desde el 10 al 30 %. La ansiedad es reportada más comúnmente en la ELT que en otros tipos de epilepsia. Algunos autores han sugerido que las anomalías estructurales en la amígdala pueden estar relacionadas con la ansiedad interictal comórbida en pacientes con epilepsia al igual que el miedo ictal. Otros han reportado que los pacientes que experimentan miedo ictal son más propensos a presentar trastorno de pánico. Los síntomas de ansiedad también pueden ser atribuidos a los fármacos antiépilépticos como la vigabatrina, felbamato, lamotrigine o topiramato o debido a la retirada de la medicación (10-15).

Consideraciones prequirúrgicas

Los pacientes que, en el preoperatorio, presentan miedo ictal, pueden tener un riesgo mayor de síntomas de ansiedad postquirúrgica, incluso si quedan libres de crisis discapacitantes tras la cirugía (2,16-17).

Curso postoperatorio

Después de la cirugía, la mayoría de los autores han reportado un incremento en los síntomas de ansiedad con prevalencia entre 17 y 54%, la cual es máxima al mes y decrece a los 3 meses después de la cirugía. Varios estudios confirman que la ansiedad es máxima en los

3 primeros meses tras la cirugía y que significativamente se reduce después de 12 a 24 meses, volviendo a los niveles preoperatorios(11-16,17)

Conclusiones

Los trastornos del estado de ánimo son relativamente frecuentes en pacientes con epilepsia y su identificación temprana es esencial para minimizar el riesgo de suicidio, el impacto negativo en la calidad de vida y los costos. Los neurólogos deben entrenarse en el reconocimiento de estos desórdenes y en su tratamiento. El diagnóstico por tener características peculiares no debe dejarse a personal médico no entrenado en atender desórdenes psiquiátricos en epilepsia. Los psiquiatras y médicos generales deben ser involucrados en el manejo de pacientes y especialmente con trastornos bipolares, ideación suicida o trastornos depresivos con síntomas psicóticos o cualquier paciente cuyos episodios depresivos han fallado a responder a la farmacoterapia en el pasado.

Bibliografía

1. Perez-Montoto A, Andrade-Machado R, García-espínosa A, Toledo-Sotomayo G, Borges-González AS. Tipificación del trastorno afectivo en pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal. *Rev Ecuatoriana de Neurol* 2009, 18(3): 35-42.
2. Kanner AM. Depression in epilepsy: a frequently neglected multifaceted disorder. *Epilepsy & Behavior* 2003; 4: S11–S19.
3. García A, Andrade R, Borges S, García ME, Pérez A, Toledo G. Wisconsin Card Sorting Test performance and impulsivity in patients with temporal lobe epilepsy: Suicidal risk and suicide attempts. *Epilepsy and Behavior* 2010; 17: 39-45.
4. Grabowska-Grzyb A, Je drzejczak J, Nagan´ska E, Fiszer U. Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2006; 8: 411–417.
5. Kalinin VV, Zemlyanaya AA, Krylov OE, Zheleznova EV. Handedness, alexithymia, and focus laterality as risk factors for psychiatric comorbidity in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2010; 17: 389–394.
6. He cimovi H, Goldstein JD, Sheline YI, Gilliam FG. Mechanisms of depression in epilepsy from a clinical perspective. *Epilepsy & Behavior* 2003; 4: S25–S30.
7. Hasler G, Bonwetsch R, Giovacchini G, Toczek MT, Bagic A, Luckenbaugh DA, Drevets WC, Theodore WH. 5-HT_{1A} Receptor Binding in Temporal Lobe Epilepsy Patients With and Without Major Depression. *BIOL PSYCHIATRY* 2007;62:1258–1264.
8. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Research* 2000; 39: 121–125.
9. Scorza FA. How low can we go? A possible relationship between low plasma cholesterol levels and suicide in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2009; 16: 368.
10. Andrade Machado R, García Espinosa A, Perez Montoto A. Cholesterol concentrations and clinical response to Sertraline in patients with epilepsy: Preliminary results. *Epilepsy and Behavior* 2010; doi:10.1016/j.yebeh.2010.06.045
11. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Research* 2000; 39: 121–125.



12. Metternich B, Wagner K, Brandt A, Kraemer R, Buschmann F, Zentner J, Schulze-Bonhage A. Preoperative depressive symptoms predict postoperative seizure outcome in temporal and frontal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2009; 16: 622–628.
13. Wrencha JM, Wilson SJ, O'She MF, Reutens DC. Characterising *de novo* depression after epilepsy surgery. *Epilepsy Research* 2009; 83: 81–88.
14. Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, Gilliam FG, Harden CL, Hermann B, Kanner AM, Caplan R, Plioplys S, Salpekar J, Dunn D, Austin J, Jones J. Consensus statement: The evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy & Behavior* 2008; 13: S1–S29.
15. Geschwind N. Personality changes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2009; 15 425–433.
16. Guarnieri R, Walz R, Hallak J, Coimbra E, de Almeida E, Cescato MP, Velasco TR, Alexandre V, Terra VC, Carlotti CA, Assirati JA, Sakamoto AC. Do psychiatric comorbidities predict postoperative seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery? *Epilepsy & Behavior* 2009; 14: 529–534.
17. - Koch-Stoecker S. Personality disorders as predictors of severe postsurgical psychiatric complications in epilepsy patients undergoing temporal lobe resections. *Epilepsy & Behavior* 3 (2002) 526–531.

Capítulo 6

Tendencias suicidas en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal

Arlety García Espinosa¹
René Andrade Machado²

*“Bien vengas mal, si vienes solo”.
A los pacientes con Epilepsia del Lóbulo temporal*

Llamaremos tendencias suicidas, a aquellas conductas o ideas que de un modo u otro implican un mayor riesgo de cometer suicidio, o intentar suicidarse. En general estas se clasifican en ideación suicida, gesto suicida, intento de suicidio y el suicidio (1-2).

El suicidio es considerado una de las principales causas de muerte en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos, y ha sido muy estudiado en los trastornos de personalidad, del estado de ánimo primario, en el abuso de sustancias y en las psicosis.

En una revisión reciente de la literatura en 17 estudios que evaluaban las causas de mortalidad en la epilepsia, se encontró que la tasa de muertes por suicidio en pacientes con epilepsia, era 10 veces mayor que en la población en general (3-4).

La Academia Americana de Psiquiatría concluyó que el suicidio constituye la causa más frecuente de muerte en la epilepsia (5). Se ha reportado que en particular los pacientes

¹ Psiquiatra. Hospital Psiquiátrico de la Habana. Eduardo Bernabé Dopunge Ordaz, Cuba

² Neuróloga Instituto de Neurología y Neurocirugía, Habana, Cuba

con Epilepsia del Lóbulo Temporal medial (ELTm) tenían 25 veces más probabilidades de suicidarse que la población en general. En estos pacientes la comorbilidad Psiquiátrica era más alta, y sobre todo para la depresión (6).

Varios artículos científicos relacionan el estado de ánimo, humor deprimido en pacientes con ELT medial y el suicidio, recientemente hemos realizado el análisis de la relación entre la disfunción frontal ejecutiva y el humor deprimido con la incapacidad para controlar los impulsos, la ideación suicida, la impulsividad al suicidio, y el intento de suicidio encontrando una elevada predisposición al suicidio en pacientes con mayor disfunción frontal ejecutiva (1-8).

Neurobiología de la disfunción cognitiva frontal y las tendencias suicidas, nuestro punto de vista. Valoración conceptual y circuitos comprometidos (Corteza dorso-lateral y órbito-frontal. La corteza cingulada) ⁽⁸⁻¹²⁾.

Dentro de las funciones cerebrales superiores, el concepto de función ejecutiva (FE), incluye una amplia gama de capacidades como la anticipación y la planificación de las conductas orientadas hacia un fin, el monitoreo de las conductas propuestas y de las actuales, la búsqueda organizada, la inhibición de respuestas no pertinentes y/o perseverativas, la formulación de respuestas y la toma de decisiones. Clásicamente se considera que ésta es una función comandada por el sistema prefrontal. La evaluación de este sistema se hace con diversas pruebas entre las cuales la más importante es el test de la selección de cartas de Wisconsin (8-12).

Si revisamos las pautas semiológicas del DSM - IV para depresión mayor (Esquema 1); señalado por ítems, podemos destacar que gran parte de la sintomatología podría asociarse con áreas cerebrales comprometidas con la conducta humana (8-9) correspondientes a tres circuitos, como son los iniciados en la corteza dorso lateral pre-frontal, órbito frontal y cingulado anterior. Todos ellos con aferencias y eferencias específicas, más el área 38 de Brodmann, que es parte del polo temporal anterior.

ESQUEMA I **EPISODIO DE DEPRESION MAYOR**

- * 1) Ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días (en niños y adolescentes ánimo puede ser irritable).
- * 2) Marcada disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades.
- 3) Pérdida o aumento de peso significativo.
- 4) Insomnio o Hipersomnia.
- 5) Agitación o retardo psicomotor.
- 6) Fatiga o pérdida de Energía.
- 7) Sentimientos de depreciación o culpa excesiva.
- 8) Disminución de la capacidad para pensar, concentrarse e indecisión.
- 9) Pensamientos recurrentes de muerte o ideación suicida.
- * Más 4 síntomas agregados al menos por dos semanas.



El córtex dorso lateral prefrontal, denominado por Cummings (9) como zona ejecutiva, y por nosotros área de la inteligencia superior, está circunscrito a las áreas 8 y 9 de Brodmann, con aferencias de las áreas 9, 10, 46 y 47 de Brodmann, tálamo dorsal, área parafascicular del tálamo, sustancia nigra pars-compacta medial, raphe dorsal y sustancia gris periacueductal (SGP) (32-35). La SGP está relacionada con emociones activas de confrontación “fight and flight,” compromiso con el ambiente y excitación simpática.

La disfunción de este circuito frontal subcortical se ha visto aparejada con la aparición de pobreza en las estrategias organizacionales, detrimento en la estrategia de búsqueda en la memoria, dependencia ambiental y dificultad para mantener o cambiar conductas, fallas en la memoria de trabajo espacial.

Un segundo circuito es el órbito-frontal subcortical, relacionado en distintas publicaciones (8-12) a características de la personalidad y el estado anímico, el que se originaría en las áreas 10 y 11 de Brodmann con aferencias del área 22 correspondiente a la circunvolución superior del lóbulo temporal y área 12 de Brodmann. La disfunción de este circuito provocaría: irritabilidad, falta de tino, euforia, impulsividad, familiaridad indebida, labilidad afectiva y trastorno obsesivo-compulsivo. Los inputs menores de estas áreas son originados en la corteza entorhinal (8-12), tálamo rostro medial parafascicular, amígdala, sustancia nigra medial pars-compacta, raphe dorsal y tegmento central del mesencéfalo. Es importante señalar que los tamaños de las áreas observadas no siempre establecen una relación proporcional a la importancia de su influencia por lo que creemos deben ser indistintamente considerados. Cabe destacar que los inputs aferentes menores del circuito órbito frontal son similares a los inputs menores de la corteza dorso lateral pre-frontal, excepto por la adición límbica de la amígdala y la corteza entorhinal, más la relación del área 9 con la zona ventrolateral de SGP, zona relacionada con estrategias de quietud, inmovilidad, hiporeactividad, desapego ambiental e inhibición simpática (10-12).

Un último circuito de interés corresponde al del cingulado anterior representado en su origen por la porción anterior del área 24 de Brodmann con aferentes en área 28, 35, e hipocampo y aferentes menores de área 12, amígdala, tálamo subparafascicular, raphe dorsal y tegmento mesencéfalo central. Este circuito se liga estrechamente con la motivación y con la capacidad de desenvolverse en forma rápida frente a la alternancia de estímulos. La sintomatología disfuncional de este circuito se caracteriza por pérdida de la motivación, mutismo, acinesia, apatía, vacío psíquico, pobreza del discurso espontáneo, indiferencia al dolor. Este circuito comparte con área medial prefrontal al área subgenual (25 de Brodmann) y, con ello, interactúa con la zona gris periacueductal, que determina respuestas de modulación de la emoción y evaluación anticipada de consecuencias de la conducta.

Los eferentes principales corresponden a la pars-compacta de la sustancia nigra, el núcleo sub-talámico medial y el hipotálamo lateral. Eferentes menores corresponden a núcleos talámicos de la línea media, globo pálido dorsal interno y externo, habénula lateral, sustancia gris central y tegmento del núcleo pedúnculo pontino.

Queremos señalar también la importancia de la anormalidad de la zona subgenual ubicada en la región subcallosa anterior del cíngulo de la que Damasio, hipotetiza que sería la zona de evaluación de los resultados de la conducta, en términos de castigo o recompensa (8-11).

En el síndrome de ELT medial la corteza fronto-basal (Córtex cingulado anterior (núcleo acumbens, globo pálido rostro lateral y el **C**órtex òrbito-frontal (caudado-Globo pálido-Tálamo) y dorso lateral parecen estar disfuncionales según los estudios de SPECT cerebral. Estas zonas corticales son la principal diana de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas. Las que a su vez proveen impulsos nerviosos excitatorios sobre las neuronas dorsales del rafe medio mesocéfálicas liberadoras de serotonina. En estudios neuropatológicos de pacientes víctimas de suicidio, Kanner AM y col han encontrado una disminución de los autorreceptores de 5HT_{1A} en el núcleo dorsal del rafe medio. Lo cual disminuye la transmisión serotoninérgica a otras regiones cerebrales. De este modo se puede especular que la disfunción frontal produce un déficit en la transmisión serotoninérgica central, que predispone a la depresión y quizás al suicidio (1-3,11-12).

¿Es elevado el riesgo de suicidio y conductas suicidas en pacientes con epilepsia? ¿Si esto es así? ¿Por qué?

El estudio realizado por Christensen y col publicado en *J Lancet Neurol*, 2007 se encontró que el riesgo de suicidio era más alto en pacientes que padecían de epilepsia con respecto a los controles $p < 0.00$ (10). En este estudio utilizaron datos de 5 registros nacionales en 17 años, incorporaron información sobre la enfermedad psiquiátrica coexistente, factores socio-económicos, la causa de muerte y diagnóstico de epilepsia y lo controlaron con un grupo de 20 personas de igual edad, sexo, nivel socioeconómico, estado marital, localidad que estaban vivas. La tasa de suicidio fue más alta incluso controlando las variables socio-económicas y las enfermedades psiquiátricas. Lo que permitió concluir que el solo hecho de padecer de epilepsia incrementa la probabilidad de que se cometa suicidio.

Factores de riesgo asociado a las conductas suicidas:

En el estudio publicado por Nillson y col en *Epilepsy*, 2002 y realizado en Suecia se encontró que el debut temprano de la epilepsia, la presencia de una enfermedad mental asociada, el uso de drogas antipsicóticas eran factores asociados con las conductas suicidas (1).

Blumer y col realizaron una investigación donde estudiaron los factores patogénicos relacionados con las conductas suicidas los factores asociados a las conductas suicidas fueron la total supresión de las crisis epilépticas y el efecto neurotóxico de los FAE (12). Valorando que la supresión de las crisis epilépticas fue un factor favorecedor, incluyó la presencia de trastornos psiquiátricos en la ELTm y concluyó en su estudio que la psicosis posictal y los trastornos psiquiátricos interictales favorecían la aparición de conductas suicidas (1).

En el año 2003 Jones G y col encontraron que además de los factores antes señalados las conductas suicidas se relacionaron con eventos estresantes como la pérdida de un familiar, la pérdida del trabajo, el divorcio, y los problemas judiciales (13).

Estos resultados fueron compartidos por Mainio A y col realizando un estudio longitudinal a 1877 pacientes con epilepsia durante 14 años (44).

En los pacientes con ELTm se ha demostrado, que existe una Disfunción del Lóbulo Frontal que no desaparece después de la cirugía curativa de la epilepsia, en estudios de SPECT interictal y pruebas neuropsicológicas (6,38).



En un estudio realizado en nuestra institución con 42 pacientes que padecían de ELTm por Esclerosis hipocampal encontramos que el riesgo de suicidio era alto en 24 pacientes, 19 pacientes seguidos por un año intentaron suicidarse, el 72 % con métodos serios. Los factores asociados a los intentos de suicidio y el riesgo de suicidio fueron la historia familiar de enfermedad psiquiátrica, la presencia de un episodio depresivo actual, la epilepsia del lóbulo temporal con zona epileptogénica izquierda, la presencia de mayor cantidad de errores perseverativos en el Wisconsin (disfunción ejecutiva). Este último factor fue un predictor independiente del intento de suicidio y del riesgo de suicidio incrementado (OR de 6.3 y 7.5 respectivamente). Además hemos encontrado que los niveles bajos de colesterol predicen, junto a la disfunción ejecutiva, la presencia de un episodio depresivo durante la evolución de la enfermedad, incrementando el riesgo de suicidio (45). Es importante tener presente que los niveles bajos de colesterol predicen una inadecuada respuesta a los inhibidores de la recaptación de serotonina (14-16).

No hemos encontrado como otros autores y acepta la FDA que los antiepilépticos incrementen el riesgo de suicidio, en nuestras investigaciones (16), es importante hacer notar que la mayoría de los estudios que aceptan un incremento del riesgo de suicidio causado por los antiepilépticos, son estudios que no controlan las variables psiquiátricas, ni los antecedentes de intentos de suicidio antes de iniciar la terapia, cuando esto se hace no se encuentra asociación entre fármacos antiepilépticos y riesgo de suicidio.

En resumen los factores asociados a las tendencias suicidas en pacientes con ELTm son:

- Zona epileptogénica izquierda
- Presencia de una historia familiar de enfermedad psiquiátrica
- Presencia de un episodio depresivo actual
- Niveles bajos de colesterol
- Disfunción ejecutiva
- Larga data de la epilepsia
- Psicosis interictal y postictal
- Fenómeno de normalización forzada
- Uso de antipsicóticos
- La pérdida de un familiar
- La pérdida del trabajo
- El divorcio
- Tener problemas judiciales

La atención integral a los pacientes con epilepsia y en especial a los pacientes con ELTm incluye el seguimiento psiquiátrico de estos, pues su principal problema de salud a juzgar por la calidad de vida es la depresión y su causa de muerte más frecuente el suicidio. Ambos prevenibles y tratables.

Bibliografía

1. Nilsson L, Ahlborn A, Farahmand BY, Asberg M, Toroson T. Risk factors for suicide in epilepsy: a case control study. *Epilepsia* 2002; Jun; 43 (6):644-51.
2. Kanner A. Depression in epilepsy: Prevalency, clinical semiology, Pathogenic mechanism and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54:388-98.
3. Kalinin VV. Influencia de los fármacos antiepilépticos sobre el suicidio. *Grug safety* 2007; 30(2):123-142.
4. Robertson MM. Suicide, parasuicide, and epilepsy. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997:2141–2151.
5. Rafnsson V, Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Cause-specific mortality in adults with unprovoked seizures. A population-based incidence cohort study. *Neuroepidemiology* 2001; 20:232–236.
6. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002; 58(suppl 5):S9 –S19.4.- Gilliam F, Kanner AM. Treatment of depressive disorders in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2002; 3(52):2–9.
7. Mazza M, Orsucci F, De Risio S, Bria P, Mazza S. Epilepsy and depression: risk factor for suicide? . *Clin Ter* 2004; Oct 155 (10): 425-7
8. Perrine K, Hermann BP, Meador KJ, Vickrey BG, Cramer JA, Hays RD, Devinsky O. The relationship of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy [see comments]. *Arch Neurol* 1995; 52:997–1003.
9. Gilliam F, Kuzniecky R, Meador K, Martin R, Sawrie S, Viikinsalo M. Patient-oriented outcome assessment after temporal lobectomy for refractory epilepsy [see comments]. *Neurology* 1999; 53:687–694.
10. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 693–98.
11. Pompili M, Girardi P, Tatarelli R. Death from suicide versus mortality from epilepsy in the epilepsies: A meta-analysis . *Epilepsy & Behavior* 9 (2006) 641–648.
12. Blumer D, Montouris G, Davies K, Wyler A, Phillips B, Hermann B. Suicide in epilepsy: psychopathology, pathogenesis, and prevention. *Epilepsy Behav* 2002;3:232–41.
13. Jones A, Bruce P, Hermann J, Barry J, Gilliam G, Kanner A, Meador J. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2003; (4): S31–S38.
14. García Espinosa A, Andrade Machado R, Borges González S, García González ME, Pérez Montoto A, Toledo Sotomayor G. Wisconsin Card Sorting Test performance and impulsivity in patients with temporal lobe epilepsy: Suicidal risk and suicide attempts. *Epilepsy & Behavior* 17 (2010) 39–45
15. Andrade Machado R, García Espinosa A, Pérez-Montoto A. Cholesterol concentrations and clinical response to Sertraline in patients with epilepsy: Preliminary results. *Epilepsy & Behavior* en prensa (2010)
16. Andrade Machado R, García Espinosa A, Meléndrez D, Remón González Y, Frades García V, Quintana Rodríguez Y. Suicidal risk and suicide attempts in peoples treated with antiepileptic drugs for Epilepsy. *Seizure* 2010 (en prensa): xxx-xxx

Capítulo 7

Evaluación neuropsicológica en la epilepsia del lóbulo temporal refractaria a tratamiento farmacológico

María Eugenia García Navarro¹

Introducción

El término calidad de vida, según lo define la Organización Mundial de la Salud, constituye un concepto subjetivo, multidimensional y dinámico que contiene aspectos físicos, cognitivos, psicológicos, sociales y espirituales resultados de la interacción entre las expectativas y la experiencia actual (1).

La epilepsia como condición crónica, considerada la segunda patología neurológica más común, afecta aproximadamente al 1-2 % de la población (2). Puede manifestarse con una variada morbilidad y limitar el desarrollo del individuo en diferentes ámbitos. El garantizar una calidad de vida satisfactoria en pacientes con este diagnóstico resulta un reto que enfrenta un equipo interdisciplinario de especialistas que aborda esta patología, tanto en el aspecto de diagnóstico como en el tratamiento.

Como parte integrante de este equipo, la Neuropsicología aporta información relevante para la detección, evaluación y prevención de aspectos relacionados con la cognición.

¹ Licenciada en Psicología. Master en Neurociencias Clínicas. Investigadora Auxiliar. Departamento Neuropsicología Centro Internacional de Restauración Neurológica CIREN Habana Cuba. Programa Cirugía de Epilepsia Centro internacional de Restauración Neurológica CIREN, Habana. Cuba.

Esta investiga sobre los procesos afectados por la epilepsia y las estructuras cerebrales que los median, desarrollando pruebas de mayor precisión para su detección, evaluación y rehabilitación (3)

En la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) refractaria al tratamiento farmacológico, se reconoce la presencia de deterioro cognitivo (3, 4, 5) consecuencia de múltiples factores, entre los que se destacan, la edad de inicio, etiología de la epilepsia, ubicación y extensión de la lesión causante de la misma, fármacos administrados, frecuencia, duración y tipos de crisis (3, 5, 6). A estos factores se les adiciona, como consecuencia del tratamiento neuroquirúrgico propuesto como alternativa de tratamiento para el control de las crisis, la afectación en procesos cognitivos asociados a la resección de áreas corticales en las que se localiza el foco epiléptico (7).

Objetivos y etapas de la evaluación neuropsicológica

Los estudios neuropsicológicos forman parte de los protocolos que se llevan a cabo en las unidades de cirugía de la epilepsia. Una primera evaluación se inserta en la fase pre-quirúrgica y plantea entre sus objetivos:

1. Contribuir a lateralizar y localizar la zona epileptógena (concepto teórico referido al área de corteza que genera las crisis epilépticas) (5, 10), a partir de los déficits cognitivos relacionadas con las áreas cerebrales disfuncionales (6, 11).
2. Determinar un nivel base de funcionamiento cognitivo, que se utilizará para posteriores comparaciones destinadas a detectar morbilidad y/o beneficio cognitivo posterior a la cirugía (1, 11).
3. Ayudar en la elaboración de un pronóstico en términos de probabilidades sobre el éxito de la cirugía, referido tanto a la reducción de las crisis, como a posibles riesgos cognitivos (1, 11).

En esta etapa, la evaluación neuropsicológica se propone, además lateralizar el lenguaje y predecir la amnesia posquirúrgica global y específica al material (11). Este objetivo tradicionalmente alcanzado a través del Test de Wada, está destinado a determinar la dominancia hemisférica para el lenguaje (5, 9) y el funcionamiento de memoria de los hemisferios cerebrales (6, 11).

Debido a las desventajas de la prueba de Wada, en los últimos años se ha comenzado a introducir otros métodos que no invasivos y que requieren de una mínima cooperación del paciente; entre los que se encuentran la resonancia magnética funcional (1,12), la Tomografía por emisión de positrones (1), la magnetoencefalografía, electrofisiología de alta intensidad, potenciales relacionados a eventos (9) y doppler transcranial (13). En algunos centros, donde no es posible emplear estas técnicas, se utiliza el test de escucha dicótica, de bajo costo y fácil ejecución (5, 12).

El segundo momento evaluativo se ubica en la etapa post quirúrgica, preferentemente pasados 6 meses y un año de la intervención. Se recomienda no realizar estas evaluaciones en períodos más cercanos a la cirugía pues pudieran algunos déficits neuropsicológicos estar



en relación a daño estructural y funcional de carácter transitorio (11). Los objetivos en esta segunda etapa están encaminados a establecer los efectos de la cirugía sobre las funciones cognitivas (11) a partir de la comparación del rendimiento obtenido en esta etapa con el obtenido en el periodo pre-quirúrgica.

Para alcanzar los objetivos de la etapa pre y post quirúrgica es necesario la exploración global de todos los campos cognitivos (1, 11, 14). La batería debe estar integrada por una variedad de pruebas, por medio de las cuales se evalúe la capacidad intelectual general, atención, aprendizaje, memoria, lenguaje, función motora, visuomotora y funciones ejecutivas (1, 12, 14).

Aunque cada centro elige las pruebas que integran la batería para su selección, se tienen en consideración requisitos entre los que se destacan el énfasis en la exploración del proceso de memoria, dada la naturaleza epileptógena de las estructuras del lóbulo temporal y la importancia de las mismas en este proceso cognitivo (11,14,15), y la evaluación de funciones asociadas al lóbulo frontal, debido a que las crisis temporales interfieren en dichas funciones, por las conexiones recíprocas entre estructuras mediales temporales y la corteza pre frontal (3, 15, 16).

Resultados de la evaluación neuropsicológica en etapa pre-quirúrgica

La presencia de un síndrome cognitivo en la ELT es un tema controvertido (17) y opuesto a la heterogeneidad en las alteraciones neuropsicológicas (11). Entre los hallazgos más consistentes detectados en la evaluación pre quirúrgica, se reportan alteraciones interictales en el proceso de memoria episódica (11, 14, 17,18), en déficits atencionales (11, 17, 19, 20) y afectación en variables de memoria semántica (11,19), funciones ejecutivas (11, 17, 20) y lenguaje (17). Estudios actuales informan compromiso en la memoria de trabajo, sugiriendo la especialización hemisférica para determinada modalidad y la implicación de regiones temporales mediales en esta función (21).

La memoria, como proceso central de la evaluación, se explora atendiendo a todas sus fases (adquisición, consolidación y recuperación); naturaleza temporal (corto y largo plazo) y representación interhemisférica diferente, según la dominancia hemisférica del lenguaje y del lóbulo temporal afecto (memoria verbal relacionada con áreas temporales de hemisferio dominante y visuoespacial relacionada con el no dominante) (1, 10, 14, 17,18, 21). Se valoran aspectos del proceso como el rendimiento posterior a una sola presentación del material y el aprendizaje después de varias presentaciones (1), detectando estrategias de memoria y capacidad de aprendizaje.

Retomando el fundamento de lateralización de funciones específicas según el tipo de material (22), se encuentra déficit al material verbal en pacientes con foco epiléptico en regiones temporales izquierdas (1,11), con una ejecución disminuida en tareas verbales de memoria lógica, aprendizaje de lista de palabras o pares asociados difíciles, en comparación con el rendimiento de pacientes con ubicación del foco en regiones derechas (11). Por el contrario, pacientes con foco temporal derecho presentan mayor alteración en la memoria visoespacial a largo plazo (23). Aunque de forma general estas asociaciones aparecen de

forma bastante consistente, existen investigaciones que minimizan el riesgo de deterioro de esta modalidad, siendo cuestionada la adecuación y sensibilidad de los test clínicos tradicionales para evaluar la función de hipocampo derecho (11).

No obstante a los resultados anteriores, algunos autores describen afectación en ambas modalidades independientemente del hemisferio comprometido (11, 24). La presencia de un compromiso bilateral asociado a la cronicidad de la condición, la propagación de las descargas de un hemisferio a otro a través del cuerpo caloso y la comisura anterior (24) o la sugerencia de que para algunas variables de memoria, la presencia de una lesión temporal unilateral, independientemente de su lateralización, es suficiente para que se produzcan alteraciones en ambas modalidades, (11) constituyen argumentos que apoyan este planteamiento.

En el subsistema semántico, las dificultades se detectan en tareas de nominación por confrontación visual, categorización de palabras (25,26), organización semántica y clasificación (1), resultando más sensible la variable de nominación en pacientes con ELT izquierdo que derecho (11). Con relación a la fluidez semántica, no se identifica homogeneidad en los resultados, pudiendo afectarse en pacientes con localización del foco tanto izquierdo como derecho (11, 27) o no mostrar diferencias con la ejecución en controles (11, 17).

La utilización de los hallazgos neuropsicológicos en la lateralización del foco epileptógeno, parten del supuesto de que el déficit específico al material evaluado se asocia al área lesionada en la que se localiza el foco. No obstante, en ocasiones se constatan alteraciones funcionales en otras áreas cerebrales más distantes del mismo hemisferio o en áreas homólogas del hemisferio contralateral, que se afectan por la propagación de las crisis (28, 29).

Contribuir a la localización y lateralización del foco epileptico, a partir del déficit cognitivo, no siempre resulta fácil (30). El logro de este objetivo puede estar limitado por modificación en patrones interhemisféricos o asimetrías producto de daño cerebral temprano, por lo cual, se detectan perfiles invertidos de asimetrías, traspaso de funciones del hemisferio afectado al contralateral intacto o patrones cerebrales de bilateralización de funciones (31). Otro aspecto que limita el alcance de este objetivo, es la participación de la cooperación interhemisférica en los procesos evaluados, representando las asimetrías la excepción, mas que la regla en el funcionamiento cerebral (3).

En el lenguaje, las tareas de nominación son las que aparecen afectadas por la relación con los procesos de memoria semántica (14).

Bajo el término funciones ejecutivas, se incluyen diferentes funciones heterogéneas que engloban diversos aspectos del proceso cognitivo (20): memoria de trabajo, fluidez cognitiva, atención y flexibilidad mental. Se detectan déficits atencionales en pruebas de amplitud de dígitos en regresión, subtest de claves de la escala de inteligencia Wechsler (11) y test de Corsi, (9). Pacientes con ELT muestran incremento en el número de perseveraciones en el Test de sorteo de cartas (11, 17) y mayor tiempo de ejecución en el *Trail making* parte B (17, 20). En niños con ELT se describe un rendimiento disminuido en tareas de fluencia fonológica, relacionándolo con un enlentecimiento de la velocidad de procesamiento (20). Estas alteraciones se explican por la disfunción subyacente de las conexiones frontotemporales (32) o por la intervención de la estructura del hipocampo en algunas áreas de las funciones ejecutivas (20).



Las alteraciones en el proceso de atención con frecuencia se agravan por el tratamiento con fármacos antiépilépticos, que afectan la velocidad de procesamiento y favorecen el enlentecimiento (1, 3, 20). Siguiendo esta idea, encontramos que las principales alteraciones detectadas en las tareas de atención sostenida, selectiva y dividida se relacionan con el tiempo invertido en la ejecución y no con la presencia de omisiones y errores (20).

Resultados de la evaluación neuropsicológica en etapa post quirúrgica

La edad del paciente, un alto nivel de funcionamiento prequirúrgico de las funciones relacionadas con el área de la resección y el deterioro de funciones cognitivas del hemisferio contralateral se indican como variables que favorecen la morbilidad neuropsicológica secuela de la intervención (3).

La mayor parte de los autores coinciden en advertir un deterioro de las funciones ipsilaterales al hemisferio de la resección (33, 34) y mejoría de funciones relacionadas con el hemisferio contralateral (19, 33, 34). Se reconocen alteraciones en la memoria episódica, en la modalidad de memoria relacionada con el hemisferio intervenido (7,34) y tendencia a la mejoría del proceso mnésico en la modalidad contralateral a la cirugía (14, 19, 34). Típicamente aparece disminución en la memoria verbal en las resecciones izquierdas (33, 34,35), y visual en las derechas (34, 35).

Cuando la cirugía se lleva a cabo en el hemisferio dominante para el lenguaje, se altera el subsistema episódico (para material verbal) y semántico. Las afectaciones se expresan en cambios en el aprendizaje, almacenamiento a largo plazo, proceso de recuperación y efecto ante la interferencia retroactiva (11). Se han detectado deficiencias en el aprendizaje de pares asociados difíciles o sin relación, en memoria lógica (11), y en aprendizaje de lista de palabras (11, 36).

Respecto a la naturaleza de los déficits, se menciona incremento en el efecto de la interferencia retroactiva (11, 37) y descensos en la consolidación de la información a largo plazo, con menor utilización de estrategias semánticas en el recuerdo (11, 38).

Para la modalidad visual no se informan cambios o puede apreciarse mejoría en el rendimiento (11, 34).

En memoria semántica la morbilidad se relaciona con el rendimiento en tareas de nominación por confrontación visual (38).

En las intervenciones en el hemisferio no dominante para el lenguaje, los hallazgos presentan menor consistencia en relación a los cambios en la modalidad de memoria visual. Por un lado, se reporta empeoramiento de la función y por otro, se constata mantenimiento de la misma (19, 29). No obstante, a pesar de la no homogeneidad en los hallazgos, sí se reconoce la existencia de riesgo en esta modalidad, reforzado por los análisis individuales de casos que muestran la existencia de empeoramiento en la memoria visual en las cirugías de hemisferio no dominante para el lenguaje (11). En este grupo de p pacientes lo más

reportado en la literatura resulta la mejoría en el rendimiento de memoria en la modalidad verbal (11).

En la función del lenguaje, en pacientes con dominancia manual diestra sometidos a la resección del lóbulo temporal anterior izquierdo, se demuestran alteraciones en tareas de nominación de objetos, fluidez semántica, clasificación en categorías y conocimientos de atributos, todas ellas relacionadas a la memoria semántica (7, 39). Algunos estudios mencionan la presencia con carácter transitorio de disnomias leves (40) y otros refieren mejorías en la comprensión semántica (41).

En cuanto a la evolución del rendimiento intelectual general, se encuentra estabilidad en el rendimiento (42), disminución no significativa del coeficiente intelectual (43) o leves incrementos (12). Cuando se mencionan mejorías cognitivas en medidas de inteligencia, estas aparecen tanto en pacientes operados en el hemisferio izquierdo como en el derecho (33), aunque, estos cambios se observan con mayor probabilidad siguiendo a las lobectomías derechas (12).

Estas mejorías se justifican como consecuencia de la desaparición o disminución de las crisis (12,43) y con la reducción o eliminación del tratamiento antiepiléptico. El efecto de la práctica se alude como otro factor que puede explicar los cambios favorables, aunque no existe un total acuerdo sobre su influencia (12, 43).

Otros dominios cognitivos como la memoria de trabajo, función ejecutiva, atención y velocidad psicomotora resultan beneficiados por la cirugía (33).

La diversidad de los resultados antes expuestos pone al descubierto la necesidad de continuar profundizando en la investigación neuropsicológica y en el desarrollo y perfeccionamiento de técnicas que aporten mayor sensibilidad en la detección del impacto de la epilepsia sobre la cognición y faciliten el desarrollo de estrategias de diagnóstico y rehabilitación. La neuropsicología como eslabón importante para la atención de pacientes con epilepsia contribuye con el aporte de sus conocimientos a garantizar una mejor calidad de vida en estos pacientes.

Bibliografía

1. Jones-Gotman M, Smith ML, Risse GL, Westerveld M, Swanson SJ, Giovagnoli AR, et al. The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2010; 18 (1-2): 3-12.
2. López JI, Pomposo Gaztelu I. Patología quirúrgica de la epilepsia. *Rev Neurol*. 2010; 50 (10): 616-622.
3. Arnedo M, Espinosa M, Ruiz R, Sánchez-Alvarez JC. Intervención neuropsicológica en la clínica de la epilepsia. *Rev Neurol*. 2006; 43 (Supl 1): 83-88.
4. Hall KE, Isaac CL, Harris P. Memory complaints in epilepsy: An accurate reflection of memory impairment or an indicator of poor adjustment? A review of the literature. *Clinical Psychology Review*. 2009; 29: 354-367.
5. Campos Castello, J, Campos Soler S. Neuropsicología y epilepsia. *Rev Neurol*. 2004; 39: 166-77.
6. Lee GP. Neuropsychological Assessment in Epilepsy. In *Neuropsychology of epilepsy and epilepsy surgery*. Oxford workshop series. Oxford University Press, 2010.



7. San Juan A, Villanueva VE, Avila C. Evaluación pre quirúrgica del lenguaje y la memoria mediante técnicas de resonancia magnética funcional en pacientes con epilepsia farmacorresistente. *Rev Neurol*. 2008; 46 (supl 1): 25-28.
8. Mauri Lleda JA, Pascual Milan LF, Tejero Juste C, Iñiguez C, Escalza I, Morales F. Alteraciones neuropsicológicas en la epilepsia. *Rev Neurol*. 2001; 32 (1): 77-82.
9. Lassonde M, Savewein HC, Gallagher A, Theriault M, Lepore F. Neuropsychology: traditional and new methods of investigation. *Epilepsia*. 2006; 47, supl2: 9-13.
10. JC Sánchez-Álvarez Cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol*. 2005; 41 (1): 1-3.
11. Giménez Orozco C, Verdejo-García A, Sánchez Álvarez J.C, Altuzarra Corral A, Pérez García M. Neuropsicología Clínica en la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol*. 2002; 35 (12): 1116-1135.
12. Fontoura D, Moraes Braço D, na's A, Costa da Costa J, Portuguese MW. Refractory epilepsy: fMRI vs dichotic listening. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66 (1): 34-39
13. Khalil B Abou. An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: the wada test and newer non-invasive alternatives. *Epilepsia*. 2007; Mar; 48 (3):442-55.
14. Maestú F, Martín P, Gil Ángel A., Franch O, Sola. Evaluación en la cirugía de la epilepsia. *R. Rev Neurol*. 2000; 30 (5): 477-482.
15. Hayashi PJ, O'Conner M. Neuropsychological assessment and application to temporal lobe epilepsy, 1997 In *The comprehensive evaluation and treatment of epilepsy*, Academic Press, 1997. p. 111-130.
16. Cavada, C., Company, T., Tejedor, J., Cruz-Rizzolo, R. J., Reinoso-Suarez, F. The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review. *Cerebral Cortex*. 2000; 10(3): 220-242.
17. Allegri RF, Drake M, Thomson A. Heterogeneidad neuropsicológica en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial. *Rev Neurol*.1999; 29: 11603.
18. Bell, BD, Giovagnoli AR. Recent innovative studies of memory in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychological Review*. 2007; 17: 455-476
19. Giménez-Orozco C, Vederjo García A, Cuberos Urbano G, Pastor Pons E, Sanches Alvarez JC, Altuzarra Corral A, et al. Cambios en la memoria episódica y semántica asociados a la lobectomía temporal. *Rev Neurol*. 2002; 35(8): 720-726.
20. Lopes Ana F.D, Simões Mário M.R., Robalo Conceição N., Fineza Isabel, Gonçalves OB. Evaluación neuropsicológica en niños con epilepsia: atención y funciones ejecutivas en epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol*.2010; 50: 265-272.
21. Wagner D, Sziklas V, Garver K, Jones-Gotman M. Material –specific lateralization of working memory in the medial temporal lobe. *Neuropsychologia*.2009; 47:112-122.
22. Oddo S, SolísP, Consalvo D, Giagante B, Silva W, D'Alessio L, et al. Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: cognitive function assessment in hispanic patients *Epilepsy Behav*.2003; 4: 717-722.
23. Jones –Gotman M. Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic region. In *Surgical treatment of the Epilepsies*. 2 de, Ed. J Engels. Jr. New York, Raven Press. 1993; 245-261.
24. Martín P, Maestu F, Koronis E, Pulido P, García de Sola R. Alteraciones de memoria en pacientes epilépticos. Estudio de seguimiento pre-pos quirúrgico. *Rev Neurol*. 1997; 25 (138): 205-207.
25. Messas Cs, Mansur L, Martins Castro LH. Semantic memory impairment in temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Epilepsy and Behavior*.2008; 12: 31-316.
26. Giovagnoli AR, Erbetta A, Villani F, Avanzini G. Semantic memory in partial epilepsy: verbal and non verbal deficits and neuroanatomical relationships. *Neuropsychologia*. 2005; 43: 1482-1492.

27. Gleissner U, Elger C. the hippocapal contribution to verbal fluency in patients with temporal lobe epilepsy. *Cortex*. 2001; 37: 55-63.
28. Funes MJ, Espinosa M, Sánchez-Álvarez JC, Arnedo M, Morales A, Tudela P. The role of age of seizure onset on executive function in patients with mesial temporal lobe epilepsy [abstract]. *Brain Cogn*. 2005; 60: 310.
29. Espinosa M, Funes MJ, Sánchez-Álvarez JC, Arnedo M, Morales A, Tudela P. Alteraciones en el desarrollo de los procesos de inhibición y control de la interferencia en la epilepsia refractaria del lóbulo temporal. In Contreras-Alcalde MJ, Botella-Usina J, Cabestrero-Alonso R, Gil-Gómez de Liaño B, eds. *Lecturas de psicología experimental*. Madrid: UNED; 2006, p. 311-8.
30. Raspall T, Donate M, Boget T, Carreño M, Donaire A, Agudo R, et al. Neuropsychological test with lateralizing value in patients with temporal lobe epilepsy: reconsidering material-specific theory. *Seizure*. 2005; 14: 569-76.
31. Kolb B, Giba R. Early brain injury, plasticity and behavior. In Nelson CA, Luciana M, eds. *Developmental cognitive neuroscience*. Cambridge MIT Press; 2001: 175-190.
32. Laurent A, Arzimanoglou A. Cognitive impairments in children with non idiopathic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47 (Suppl 2): S99-102.
33. Shin MS, Lee S, Seol SH, Lim YJ, Park EH, Sergeant JA, Chung C. Changes in neuropsychological functioning following temporal lobectomy in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurol Res*. 2009 Sep; 31(7):692-701.
34. García ME, Morales L, Salazar S, Fernandez E, Chongo D, Lorigados L, et al. Evolución de la memoria episódica en pacientes epilépticos sometidos a lobectomía temporal. *Rev Chl Neuropsicol*. 2010; 5 (2): 128-136.
35. Bonelli S, Powell R, Yogarajah M, Samson R, Symms M, Thompson A, Koeppe M, et al. Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effect of temporal lobe resection. *Brain*. 2010; 133: 1186-1199.
36. Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Olivier A, Andermann F, Cendes F, Staunton H, et al. Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal lobe structures. *Neuropsychologia*. 1997; 35: 963-73.
37. Hermann BP, Wyler AR, Somes G, Dohan FC Jr, Berry AD III, Clement L. Declarative memory following anterior temporal lobectomy in humans. *Behav Neurosci*. 1994; 108: 310.
38. Helmstaedter C, Elger CE. Cognitive consequences of two thirds anterior temporal lobectomy on verbal memory in 144 patients: a three month follow up study. *Epilepsia*. 1996; 37: 171-80.
39. Koylu B, Trinka E, Ischebeck A, Visan P, Trieb T, Kremser C, et al. Neural correlates of verbal semantic memory in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2006; 72: 178-91.
40. Dodrill CB. The relationship of neuropsychological abilities to seizure factors and to surgery for epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1992; (suppl 140): 106-10.
41. Hermann BP, Wyller AR, Somes G. Language function following anterior temporal lobectomy. *J Neurosurg*. 1991; 74: 560-6.
42. Baxendale S. The impact of epilepsy surgery on cognition and behavior. *Epilepsy and Behavior*. 2008; 12: 592-599.
43. Campo P, León Carrión J, Domínguez Roldan JM, Revuelta M, Murillo-Cabezas F. Evaluación neuropsicológica pre-postoperatoria en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia. *Rev Neurol*. 1998; 27 (158): 616-625.

Capítulo 8

Sueño y epilepsia del lóbulo temporal

María Eugenia Toro Pérez¹

La relación sueño-epilepsia es bidireccional, es bien conocido que para los diferentes tipos de epilepsia hay una relación variable de la presencia de crisis y descargas epileptogénicas con los ciclos de sueño-vigilia, se conoce también el efecto de la privación de sueño sobre la frecuencia de convulsiones y cada vez hay mayor información sobre el efecto de las convulsiones sobre la macro y/o microarquitectura del sueño. Es por esto que se ha considerado que la epilepsia y el sueño son “compañeros de cama habituales” donde el sueño favorece la aparición de actividad epileptogénica (1).

Específicamente en la relación de la Epilepsia del lóbulo temporal (ELT) y el sueño, es claro que si bien predominan las crisis diurnas, se presentan también crisis hípnicas y más importante aún es la evidencia de que hay mayor número de descargas interictales durante el sueño que en la vigilia. Estos hallazgos se empezaron a documentar desde mediados del siglo pasado y cada vez se suman nuevos estudios que enfatizan en la necesidad de registrar el EEG (electroencefalograma) durante el sueño en pacientes con ELT pues en ocasiones estos pacientes tienen EEG de vigilia normal o con pocas descargas que se incrementan al dormir hasta en un 57% de ellos e inclusive hasta en un 30% de casos no se observan descargas interictales en vigilia, mientras que si se observan durante el sueño (2,3).

¹ Profesora Auxiliar y Jefe Sección de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

¿En qué etapas de sueño aumentan las descargas interictales en ELT?

Vale la pena recordar que el sueño normal se divide en sueño MOR y sueño No MOR. El sueño MOR: Con movimientos oculares rápidos, un EEG muy activo, una marcada atonía muscular y donde ocurre la mayor cantidad de contenido onírico. El sueño No-MOR que a su vez se subdivide en sueño superficial (N1, N2) y sueño profundo (N3) y que a través de estos estados hay variación en la cantidad de anomalías observables en el EEG.

En ELT el registro electroencefalográfico de sueño se correlaciona de manera más precisa con el área epileptogénica que el EEG de vigilia. Múltiples estudios, incluidos aquellos con confirmación anatomopatológico después de la cirugía, permitieron identificar que el campo de la descarga interictal se expande en el sueño NoREM, en el cual pueden aparecer nuevos focos.

Las descargas empiezan a aumentar durante el inicio del sueño (etapa N1, N2), llegan a un pico máximo durante el sueño profundo (N3) y luego disminuyen en el sueño MOR a un nivel menor del observado en la vigilia. Sin embargo es en el MOR donde la zona de descarga es más restringida y por lo tanto brinda mayor valor localizador del área epileptogénica, por lo cual sería importante identificar adecuadamente el sueño MOR durante el registro de video-EEG (4, 5, 6, 7). Vale la pena mencionar que cuando se hace registro con electrodo a nivel del foramen ovale se observa mayor número de descargas interictales en sueño superficial (8).

¿Cómo son las crisis convulsivas durante el sueño en ELT?

La propagación de una descarga epileptogénica y su manifestación motora, dependen de la sincronización de las descargas neuronales y la presencia de tono muscular. Durante el sueño No-MOR hay sincronización y se conserva parcialmente el tono de los músculos antigravitatorios lo cual permite la expresión clínica de la descarga manifestándose como convulsión, mientras que en el sueño MOR la desincronización del EEG hace que sea más restringida la propagación de la descarga y la atonía muscular característica de esta etapa, bloquea la manifestación motora.

Es bien conocida la relación de algunas epilepsias con el mayor número de crisis durante el sueño (Epilepsia del lóbulo frontal, Síndrome de Lennox Gastaut, Epilepsia con punta onda continua durante el sueño, Epilepsia focal benigna de la infancia con puntas centrotemporales) sin embargo debe tenerse en cuenta que en ELT aunque las crisis predominan durante la vigilia (más frecuentemente entre las 15 y 19 horas) se observan crisis durante el sueño hasta en un 19% de casos (9) y en algunos casos predominan al dormir. En este subgrupo de pacientes con ELT nocturna comparados con los casos típicos, se ha encontrado menor antecedente familiar de epilepsia, baja prevalencia de convulsiones febriles en la infancia y menor frecuencia de crisis, con menor frecuencia de estado convulsivo, además se sospecha que tienen mejor pronóstico después de cirugía (10, 11).



Las convulsiones parciales más frecuentemente se observan entre las 11 am a 17 horas y menos de las 23 a las 5 am. En crisis del lóbulo temporal este predominio diurno está claramente documentado en los adultos y durante el sueño se observan más crisis en etapa N2, mientras que son escasas en MOR (12, 13).

La presencia de crisis durante el sueño en ELT aporta desde el punto de vista semiológico y de localización del origen: Las crisis durante el sueño en ELT son de origen focal 2,5 veces más frecuentemente que en vigilia, son asociadas correctamente con el foco de origen 4 veces más que las de vigilia y la descarga asociada a la convulsión aparece en el registro del EEG mas tempranamente (4,69 segundos antes, mientras que en las crisis de vigilia aparecen 1,23 segundos antes de la crisis) (14). Es más frecuente además que ocurra generalización secundaria (13).

Los pacientes con ELT mesial tienen el doble de crisis durante el día que en la noche, con un pico hacia las 15 horas, sin embargo la observación de que en modelos de ratones se conserva este un patrón similar, a pesar de que su patrón de sueño es opuesto al de los humanos, orienta más a buscar un ritmo circadiano de crisis que una relación directa con el sueño o la vigilia (15). Aunque las crisis hipermotoras durante el sueño son características de epilepsia del lóbulo frontal, se han documentado crisis muy similares de origen en Lóbulo Temporal (16, 17).

¿La privación de sueño aumenta las convulsiones en ELT?

En pacientes con diferentes formas de epilepsia se ha observado que en un 38% de pacientes adultos se logra identificar la privación de sueño como un factor desencadenante de crisis (18). En pacientes con ELT se ha identificado que la privación parcial de sueño (1,5horas menos de lo que duerme habitualmente) hacia que la probabilidad de presentar crisis fuera mayor (0,58) comparado con las noches de sueño normal (0,09) y las noches de sueño más prolongado (0,28) (19). En las unidades de video-EEG se realiza privación de sueño en algunos pacientes, sin embargo aun falta mayor información sobre cuales sujetos son más vulnerables a presentar crisis durante este tipo de examen (20).

¿La privación de sueño aumenta las descargas interictales en el EEG del paciente con ELT?

En estudios prospectivos se ha evidenciado en epilepsia en general, que si el primer EEG no es concluyente, hay mayor posibilidad de encontrar descargas interictales con la privación total de sueño que con un segundo examen en vigilia (22,6% vs 9,5%) (21).

Aun falta por estudiar el efecto de la privación parcial versus la privación total de sueño en ELT, hasta ahora la recomendación es realizar privación de sueño de al menos 24 horas en el adulto, con registro en la mañana que incluya al menos 1 ciclo completo de sueño, idealmente prolongado, pues esto permite ver nuevos focos durante el sueño No-MOR y mejor precisión del foco epileptogénico si se observan descargas en el sueño MOR.

¿Qué relación existe entre las parasomnias y las crisis en ELT?

Las parasomnias son alteraciones que ocurren asociadas al sueño, en las cuales están incluidas el sonambulismo, los terrores nocturnos y el despertar con confusión durante el sueño No-MOR y las pesadillas y el Trastorno de Conducta del sueño MOR durante el sueño MOR, las cuales en ocasiones se prestan a confusión con fenómenos epilépticos. En la última década se ha dado especial importancia a la presencia de algunos eventos que parecen ser parasomnias pero que después de un exhaustivo estudio se establece que corresponden a fenómenos ictales. Dentro de las parasomnias del sueño No-MOR también llamada “Trastorno del despertar”. Está el despertar con confusión ocurre más frecuentemente en niños y adolescentes, aparece en el sueño profundo (N3) con comportamientos simples y automáticos y sin respuesta al medio ambiente, de corta duración y con regreso al sueño sin recuerdo del evento al día siguiente. Como eventos ictales similares a esta parasomnia, en ELT se presentan eventos en los que el sujeto se despierta, está confuso y tiene movimientos estereotipados, los eventos ocurren en sueño superficial (Etapa N1 o N2), hay recuerdo del evento “en parches” y la mayoría de las veces pueden recordar una sensación de miedo similar a la de las crisis epilépticas típicas (22). A futuro será necesario hacer seguimiento de pacientes con Trastornos del despertar y en casos sospechosos de crisis epilépticas, completar su estudio con videoEEG y Polisomnografía combinados.

En cuanto a la posibilidad de que algunas pesadillas o sueños repetitivos puedan proceder del lóbulo temporal, se ha observado desde el punto de vista fisiopatológico, que el estímulo de la amígdala se relaciona con la aparición de ilusiones oníricas y alucinaciones (23), igualmente se ha sugerido que los sueños recurrentes, estereotipados, con temor o ansiedad o sueños vividos con alta carga emocional, pueden corresponder a un fenómeno ictal en ELT. En ocasiones son reportadas como experiencias similares al deja vu con emociones negativas, los sueños son cortos, con pocos detalles. En estos pacientes no se ha documentado que las pesadillas surjan del sueño MOR.

En menor proporción se han relacionado eventos similares a sonambulismo y terror nocturno que realmente corresponden a crisis del ELT.

Se propone que el estudio de las parasomnias en pacientes con ELT incluya diarios de sueño y diario de crisis, características clínicas de los eventos (motores, verbales, autonómicos), etapas del sueño en que ocurren, duración, patrón de sueño previo y después de aparición de los eventos, funcionamiento diurno, calidad de vida, impacto de las crisis en la vida diaria. Patrón EEG y similitud con el EEG de las crisis convencionales.

¿La ELT modifica el sueño?

Desde el siglo pasado se ha identificado que los pacientes con ELT presentan sueño de mala calidad: Sueño fragmentado y mayor porcentaje de sueño superficial comparado con pacientes con Epilepsias Generalizadas y otras epilepsias parciales (24). Aun falta precisar que tanto efecto tiene esta alteración del sueño en las alteraciones cognitivas que se observan



en los pacientes con ELT, dado que la privación de sueño afecta especialmente atención y memoria.

La ELT evidencia disminución de la eficiencia del sueño. Las crisis parciales complejas del LT disminuyen el porcentaje de sueño MOR, especialmente cuando ocurren durante el sueño, pero también cuando ocurren en el día previo (25). Estudios en animales apoyan la idea de que el sustrato anatómico de la epilepsia y la alteración del sueño es la misma, pues se ha observado que afecciones sobre la amígdala llevan a sueño interrumpido y superficial (26).

La organización “macro” del sueño se ve alterada en ELT, mientras que no es tan clara esta alteración para la epilepsia del lóbulo frontal. En cuanto a la microarquitectura del sueño, se observan alteraciones tanto en la Temporal como en la Frontal (27).

Recomendaciones

Aunque ya son de uso común los equipos de mayor número de canales, vale la pena recordar que en los estudios de sueño lo ideal es que se utilicen equipos de al menos 18 canales, si se quieren diferenciar parasomnias de crisis convulsivas, pues este aumento de 8 a 18 canales, permitió aumentar el porcentaje de identificación de crisis de 27 a 49% y la concordancia entre los observadores pasó de 78 a 84%, se pueden distinguir las crisis con mayor probabilidad ($P = 0.004$). Se pueden localizar especialmente las crisis originadas en región Parieto-occipital y Temporal, siendo aún más difícil identificar el origen cuando son crisis frontales (28).

En ELT se hace necesario realizar examen de EEG con privación de sueño y registro de al menos un ciclo que incluya MOR, idealmente con electrodos adicionales que ayuden a identificar las etapas precisas del sueño, especialmente el sueño MOR.

Aun falta por explorar a fondo la relación de ciertas parasomnias con la ELT, para lo cual la herramienta básica es un completo interrogatorio como parte de la historia clínica. De igual manera es necesario profundizar en las diferencias de la microarquitectura del sueño en estos pacientes, como el patrón alternante cíclico y los hallazgos de disminución de ondas de dientes de sierra en paciente con ELT comparados con sujetos control (29).

Bibliografía

1. Steriade M, Contreras D, Amzica F. Synchronized sleep oscillations and their paroxysmal developments. *Trends Neurosci.* 1994 May;17(5):199-208
2. Foldvary-Schaefer. Effects on sleep and sleep deprivation on seizures and electroencephalography in epilepsy. In: Luders H.O., *Textbook of epilepsy surgery*, 1st edition. Ed. Informa Helthcare; 2008, p. 588-594
3. Dericoglu N, Colpak AI, Ciger A, Saygi S. The yield of preoperative sequential routine scalp EEGs in patients who underwent anterior temporal lobectomy for mesial temporal sclerosis. *Clin EEG Neurosci.* 2010 Jul;41(3):166-9
4. Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 1998 Dec;39(12):1309-16

5. Ferrillo F, Beelke M, DeCarli F et al. Sleep-EEG modulation of interictal epileptiform discharges in adult partial epilepsy: A spectral analysis study. *Clin Neurophysiol* 2000;111:916–23
6. Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1991;41:290–7.
7. Adachi N, Alarcon G, Binnie CD et al. Predictive value of interictal epileptiform discharges during non-REM sleep on scalp EEG recordings for the lateralization of epileptogenesis. *Epilepsia* 1998;39:628–32).
8. Clemens Z, Janszky J, Szucs A, Békésy M, Clemens B, Halász P. Interictal epileptic spiking during sleep and wakefulness in mesial temporal lobe epilepsy: a comparative study of scalp and foramen ovale electrodes. *Epilepsia*. 2003 Feb;44(2):186-92)
9. Pavolva MK, Shea SA, Bromfield. Day/night patterns of focal seizures. *Epilepsy & Behavior* 2004;5:44–49
10. Bernasconi A, Andermann F, Cendes F, Dubeau F, Andermann E, Olivier A. Nocturnal temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1772-7
11. Jobst BC, Williamson PD, Neuschwander TB et al. Secondary generalized seizures in mesial temporal lobe epilepsy: Clinical characteristics, lateralizing signs, and association with sleep-wake cycle. *Epilepsia* 2001;42:1279–87
12. Hofstra WA, Grootemarsink BE, Dieker R, van der Palen J, de Weerd AW. Temporal distribution of clinical seizures over the 24-h day: a retrospective observational study in a tertiary epilepsy clinic. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2019-26
13. Sinha S, Brady M, Scott CA, Walker MC. Do seizures in patients with refractory epilepsy vary between wakefulness and sleep?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Sep;77(9):1076-8
14. Buechler RD, Rodriguez AJ, Lahr BD, So EL. Ictal scalp EEG recording during sleep and wakefulness: diagnostic implications for seizure localization and lateralization. *Epilepsia*. 2008 Feb;49(2):340-2
15. Quigg M, Staume M, Menaker M, Bertram EH III. Temporal distribution of partial seizures: Comparison of an animal model with human partial epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:738–55
16. Nobili L, Cossu M, Mai R, Tassi L, Cardinale F, Castana L, Citterio A, Sartori I, Lo Russo G, Francione S. Sleep-related hyperkinetic seizures of temporal lobe origin. *Neurology*. 2004 Feb 10;62(3):482-5
17. Mai R, Sartori I, Francione S, Tassi L, Castana L, Cardinale F, Cossu M, Citterio A, Colombo N, Lo Russo G, Nobili L. Sleep-related hyperkinetic seizures: always a frontal onset?. *Neurol Sci*. 2005 Dec;26 Suppl 3:s220-4
18. Neugebauer R, Paik M, Hauser WA et al. Stressful life events and seizure frequency in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1994;35: 336–43
19. Rajna P, Veres J. Correlations between night sleep duration and seizure frequency in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1993;34: 574–79
20. Malow BA, Passaro E, Milling C et al. Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring. *Neurology* 2002;59:1371–4
21. Ropakiotis SC, Gatzonis SD, Triantafyllou N et al. The usefulness of sleep and sleep deprivation as activating methods in electroencephalographic recording: Contribution to a long-standing discussion. *Seizure* 2000;9:580–4
22. Silvestri R, Bromfield E. Recurrent nightmares and disorders of arousal in temporal lobe epilepsy. *Brain Res Bull*. 2004 Jun 30;63(5):369-76
23. Gloor P. Role of the amygdala in temporal Lobe epilepsy. In: J.P. Aggleton (Ed). *The Amygdala*. Wiley –Liss. New York 1992.
24. Sammaritano M, Saint-Hilaire JM. Modifications of sleep organization in patients with extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 38 (Suppl 8)1994



25. Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.* 2000 Mar;57(3):363-8
26. Van Sweden B. Sleep and the temporal lobe. *Acta Neurol Belg.* 1996 Mar;96(1):19-30
27. Crespel A, Coubes P, Baldy-Moulinier M. Sleep influence on seizures and epilepsy effects on sleep in partial frontal and temporal lobe epilepsies. *Clin Neurophysiol.* 2000 Sep;111 Suppl 2:S54-9
28. Foldvary-Schaefer N, De Ocampo J, Mascha E, Burgess R, Dinner D, Morris H. Accuracy of seizure detection using abbreviated EEG during polysomnography. *J Clin Neurophysiol.* 2006 Feb;23(1):68-71
29. Vega-Bermudez F, Szczepanski S, Malow B, Sato S. Sawtooth wave density analysis during REM sleep in temporal lobe epilepsy patients *Sleep Med.* 2005 Jul;6(4):367-70.

Capítulo 9

Participación de los genes en la susceptibilidad a las epilepsias del lóbulo temporal

Nicolás Pineda Trujillo¹

La Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) es una condición heterogénea de la cual se tiene escaso conocimiento sobre sus bases genéticas. ELT es la forma más común de epilepsia focal en el adulto y la esclerosis hipocampal (EH) corresponde a su anomalía patológica subyacente más común (1). Anteriormente se creyó que ELT era una condición adquirida, sin embargo, evidencia creciente ha indicado que la predisposición genética es un factor causal importante de ELT (2). Se han reconocido dos grupos de la condición. Primero, epilepsia del lóbulo temporal familiar (FTLE), la cual presenta un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta en aproximadamente el 70-80% de los casos. No obstante, también se han reportado algunas familias ELT con herencia autosómica recesiva o ligada al cromosoma X [revisado en (3)]. El segundo grupo corresponde a la forma esporádica, es decir, aquella en la que no se ha logrado documentar recurrencia familiar de ELT, con al menos dos miembros familiares afectados.

¹ Biólogo Msc, PhD Grupo Mapeo Genético Departamento de Pediatría Facultad de Medicina Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

La forma familiar ha sido subdividida en dos subgrupos, de acuerdo con la semiología de las convulsiones, composición genética y las características de la imagen por resonancia magnética (RMN). Así se diferencian las formas familiares mesial y lateral (FMTLE y FLTLE, respectivamente).

La epilepsia del lóbulo temporal lateral familiar, FLTLE, también denominada epilepsia parcial autosómica dominante con características auditivas (MIM 600512) ha sido asociada a mutaciones en el gen *LGII* (4). No se han identificado familias con FMTLE (MIM 608096) portadoras de mutaciones en *LGII* (5), lo cual respalda aún más la noción de que FMTLE y FLTLE constituyen síndromes genéticos diferentes. En cuanto a los casos esporádicos con ELT lateral, aproximadamente el 2% presentan mutaciones en *LGII* (6). En este capítulo se diferenciarán los genes que han sido asociados tanto a las formas familiares como a las formas esporádicas de ELT.

1. Variantes genéticas implicadas en epilepsia del lóbulo temporal mesial familiar (FMTLE)

FMTLE ha sido subdividida en dos grupos. Los diferencia principalmente la presencia/ausencia de antecedentes de convulsiones febriles, esclerosis hipocampal (EH) y el tipo de crisis focales (simples versus complejas). Hedera, et al. (7) describieron una familia de cuatro generaciones con once individuos afectados. Dos individuos no-sintomáticos tuvieron hijos afectados. El patrón de segregación fue consistente con herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta. Las crisis fueron principalmente focales simples, con sensaciones de *déjà vu*, raras crisis parciales complejas o crisis tónico-clónico secundariamente generalizadas (7). En tres individuos analizados mediante resonancia magnética cerebral, no se identificaron anormalidades estructurales incluyendo EH. Evaluación de marcadores microsatélites a lo largo del genoma, a una densidad de 8 cM y luego de refinar una región candidata concluyeron que esta familia estaba ligada al locus 4q13.2-21.3 con una extensión de 7 cM. En esta región se encontró un *lod score* máximo = 4.23 en ausencia de recombinación ($q=0$) y usando una penetrancia de 90%. En la región candidata se encuentran dos genes funcionalmente candidatos que fueron excluidos mediante secuenciamiento directo (*SLC4A* y *CCNI*), dejando esta región como la portadora de un gen (es) asociados con FMTLE (7). La región candidata está delimitada por los marcadores D4S3018-D4S2627.

Dentro de los demás genes candidatos, en esta región, sobresale el gen *COQ2*. Este codifica una enzima mitocondrial homóloga de la coenzima Q2. Mutaciones en este gen causan la deficiencia de la coenzima Q10 (8). Aún más sugestivo de estar implicado en ELT es el gen *PPEF2* (Figura 1), el cual codifica la fosfatasa con dominio de unión al calcio y mano-EF. El gen *EFHC1* ha sido asociado con epilepsia mioclónica juvenil (JME), y este también presenta un dominio de unión a calcio y mano-EF (9); estas coincidencias hacen sospechar la vinculación de *PPEF2* con ELT por su homología con *EFHC1*.



Figura 1. Localización cromosómica y genes en el locus 4q13.2-q21.3 ligado a FMTLE. El rectángulo representa el segmento cromosómico candidato. Los genes mostrados en el panel inferior están flanqueados por los marcadores D4S3018-D4S2627. Obtenido de UCSC (10).

2. Variantes genéticas implicadas en epilepsia del lóbulo temporal lateral familiar (FLTLE)

Esta forma de ELT también se denomina epilepsia del lóbulo temporal lateral autosómica dominante/epilepsia parcial autosómica dominante con características auditivas, ADLTE/ADPEAF. Aunque se desconoce la prevalencia de FLTLE, se cree que esta representa aproximadamente el 20% de las epilepsias focales idiopáticas familiares [revisado en (11)]. Desde su descripción en 1995 (12) se han descrito aproximadamente 200 pacientes correspondientes a 35 familias, en las que hay al menos dos afectados.

La primera evidencia de una contribución genética en la etiología de FLTLE fue simultánea con su descripción clínica (12). Se documentó que el gen *LGII* presenta tanto mutaciones de cambio de sentido (*missense*) como sin sentido (*non sense*). En conjunto se han reportado aproximadamente 23 mutaciones en este gen, de las cuales 9 causan proteínas truncadas o delecionadas; las restantes 14 mutaciones cambian aminoácidos específicos (mutaciones *missense*) (13-15).

Un análisis de 104 casos IPEAF esporádicos (epilepsia idiopática del lóbulo temporal lateral esporádica) identificó dos mutaciones *de novo* en *LGII* (6; 16), una de las cuales es una mutación “non sense” (c.1420C>T) y la otra es una mutación *missense* (R136W). Esta descripción conecta las formas esporádicas con las familiares a través del gen *LGII* como factor etiológico común, al menos en una pequeña proporción de afectados.

El gen *LGII* se localiza en el brazo largo del cromosoma 10 (10q23.33), se compone de 8 exones y se extiende 40,35 kb (Figura 2). La proteína codificada se extiende 557 amino

ácidos (10); presenta cuatro dominios funcionales LRR (repeticiones ricas en Leucina) en el extremo amino, y un dominio EPTP localizado en el extremo carboxi (17). Es interesante que mutaciones en ambos dominios tengan los mismos efectos deletéreos, indicando que ambos dominios son requeridos para un correcto desempeño funcional de la proteína. Experimentos de transfección celular han mostrado *in vitro* que la proteína normal es secretada y al contrario, la proteína mutada no logra ser secretada (18), permaneciendo en el interior de las células del sistema nervioso central.

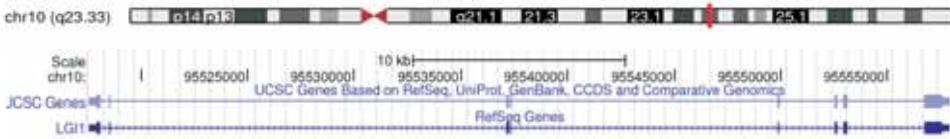


Figura 2. Localización cromosómica del gen *LGI1* y la estructura de sus ocho exones e intrones. La barra vertical muestra la localización del gen *LGI1*. Obtenido de UCSC (10).

La función normal de la proteína *Lgi1* ha sido asociada, recientemente, con el potenciamiento del crecimiento neuronal en sustratos inhibitorios basados en mielina y antagoniza el crecimiento inducido por mielina. Este proceso se lleva a cabo a través de su función ligando del receptor Nago 1 (*NgR1*) (19).

3. Variantes genéticas asociadas con epilepsia del lóbulo temporal lateral esporádica (IPEAF)

La contribución genética a un rasgo/característica puede ser tan fuerte que determine tal rasgo; también puede ser una contribución baja que se denomina susceptibilidad. En estos casos no se observa un patrón de herencia simple y en cambio se observa un patrón de herencia compleja. Esta implica la participación de varios genes y de factores ambientales contribuyendo a la susceptibilidad de la característica estudiada.

En ELT existe una buena descripción de este fenómeno. Como factor genético de riesgo se estudió el gen de la interleukina-b. Esta citoquina es un pirógeno endógeno asociado con convulsiones febriles (FS), lo cual es consistente con la presencia de receptores para ella en el hipocampo (20).

Así, un estudio japonés examinó cuatro polimorfismos en tres grupos de sujetos. El primero conformado por 50 pacientes con esclerosis hipocampal (ELT+EH); el segundo con 53 pacientes sin esclerosis hipocampal (ELT-EH) y 112 controles sanos (21). De los polimorfismos analizados sólo uno apareció significativamente asociado para el grupo ELT+EH. El alelo asociado fue -511T, en el promotor del gen *IL1B*, el cual en condición homocigota (TT) y luego de las correcciones por múltiples comparaciones arrojó una *p* corregida= 0.017 (21).



Tres estudios trataron de replicar la asociación entre *IL1B-511* y ELT. Estos se desarrollaron en población Alemana (22), de Estados Unidos (23), de China (24) y Turquía (25) con tamaños de muestra superiores al estudio original, pero ninguno encontró asociación de la variante genética en mención con ELT. Otro estudio, realizado en Finlandia, analizando 48 casos con epilepsia focal encontró asociación del alelo T (pero no del genotipo TT) (26) El mismo grupo Japonés posteriormente incrementó su tamaño de muestra original y encontró asociación del alelo T con ELT con historia de convulsiones febriles prolongadas (27).

Un meta-análisis utilizando trece estudios sobre ELT y el polimorfismo *IL1B-511* mostro una débil asociación de susceptibilidad. De este modo se obtuvo un OR combinado de 1.48 (IC=1,09-2,0), $p=0,01$. Esta asociación refuerza la idea de que la mayoría de las dificultades en la replicación de estudios de asociación en características complejas se relaciona con el umbral de significancia poco exigente.

En todos los estudios sobre *IL1-511* mencionados acá, el diseño estadístico fue el clásico de casos y controles. Este diseño deja abierta la posibilidad de que factores ajenos a la causalidad influyan para que los resultados aparezcan como significativos. Uno de estos es la estructura poblacional o la mezcla racial. Para blindar el estudio en cuanto a estos aspectos se recomienda que los controles sean tomados de la misma población de donde provienen los casos y que preferiblemente presenten los mismos porcentajes de mezcla racial que exhiben los casos.

Otro aspecto relacionado con las inconsistencias en los estudios de réplica, es el poder estadístico. Asumiendo que la primera asociación es verdadera, el estudio de replica debe incluir un tamaño de muestra mayor al original; de esta manera se espera evitar los falos negativos (error tipo II).

Es importante tener en cuenta, que los hallazgos pueden no señalar un papel biológico de la variante asociada con el desencadenamiento de la condición. Es decir, es posible que se encuentre que una sustitución sinónima (no cambia el aminoácido) aparezca significativamente asociada con la susceptibilidad para desarrollar una característica, por ejemplo ELT. Esta asociación puede estar señalando indirectamente a otra variante que sí presenta la “plausibilidad” biológica esperada y que explicaría el mecanismo que contribuye al desarrollo del proceso que desemboca en el fenotipo analizado.

Por último, la realización de estudios sobre la susceptibilidad genética de las epilepsias focales es un área sin explorar en nuestro medio. Por tanto, valdría la pena desarrollar estudios colaborativos para la caracterización de estos fenotipos en nuestra población, la cual presenta condiciones demográficas y genéticas documentadas, que la hacen óptima para este tipo de investigaciones (28-31).

Bibliografía

1. Falconer M, Serafetinides E, Corsellis J. Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.* 1964 ;10:233-240.
2. Ottman R. Genetics of the partial epilepsies: a review. *Epilepsia.* 1989 ;30(1):107-11.
3. Gambardella A, Labate A, Giallonardo A, Aguglia U. Familial mesial temporal lobe epilepsies: clinical and genetic features. *Epilepsia.* 2009 May ;50 Suppl 555-7.
4. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, et al. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nature genetics.* 2002 Mar ;30(3):335-41.
5. Striano P, Gambardella A, Coppola A, Di Bonaventura C, Bovo G, Diani E, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy (FMTLE) : a clinical and genetic study of 15 Italian families. *Journal of neurology.* 2008 Jan ;255(1):16-23.
6. Michelucci R, Mecarelli O, Bovo G, Bisulli F, Testoni S, Striano P, et al. A de novo LGI1 mutation causing idiopathic partial epilepsy with telephone-induced seizures. *Neurology.* 2007 Jun ;68(24):2150-1.
7. Hedera P, Blair MA, Andermann E, Andermann F, D'Agostino D, Taylor KA, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy maps to chromosome 4q13.2-q21.3. *Neurology.* 2007 Jun ;68(24):2107-12.
8. López-Martín JM, Salviati L, Trevisson E, Montini G, DiMauro S, Quinzii C, et al. Missense mutation of the COQ2 gene causes defects of bioenergetics and de novo pyrimidine synthesis. *Human molecular genetics.* 2007 May ;16(9):1091-7.
9. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, Alonso ME, Shi J, Hara Y, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nature genetics.* 2004 Aug ;36(8):842-9.
10. Kent W, Sugnet C, Furey T, Roskin K, Pringle T, Zahler A, et al. The human genome browser at UCSC. *Genome Research.* 2002 ;12(6):996-1006.
11. Michelucci R, Pasini E, Nobile C. Lateral temporal lobe epilepsies: clinical and genetic features. *Epilepsia.* 2009 May ;50 Suppl 552-4.
12. Ottman R, Risch N, Hauser WA, Pedley TA, Lee JH, Barker-Cummings C, et al. Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nature genetics.* 1995 May ;10(1):56-60.
13. Striano P, Falco A de, Diani E, Bovo G, Furlan S, Vitiello L, et al. A novel loss-of-function LGI1 mutation linked to autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Archives of neurology.* 2008 Jul ;65(7):939-42.
14. Chabrol E, Popescu C, Gourfinkel-An I, Trouillard O, Depienne C, Senechal K, et al. Two novel epilepsy-linked mutations leading to a loss of function of LGI1. *Archives of neurology.* 2007 Feb ;64(2):217-22.
15. Gu W, Brodtkorb E, Piepoli T, Finocchiaro G, Steinlein OK. LGI1: a gene involved in epileptogenesis and glioma progression? *Neurogenetics.* 2005 May ;6(2):59-66.
16. Bisulli F, Tinuper P, Scudellaro E, Naldi I, Bagattin A, Avoni P, et al. A de novo LGI1 mutation in sporadic partial epilepsy with auditory features. *Annals of neurology.* 2004 Sep ;56(3):455-6.
17. Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, Brecht DS, Nicoll RA, Fukata M. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science.* 2006 Sep ;313(5794):1792-5.
18. Senechal KR, Thaller C, Noebels JL. ADPEAF mutations reduce levels of secreted LGI1, a putative tumor suppressor protein linked to epilepsy. *Human molecular genetics.* 2005 Jun ;14(12):1613-20.
19. Thomas R, Favell K, Morante-Redolat J, Pool M, Kent C, Wright M, et al. LGI1 is a Nogo receptor 1 ligand that antagonizes myelin-based growth inhibition. *The Journal of neuroscience.* 2010 May ;30(19):6607-12.
20. Dinarello C a. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 1996 Mar ;87(6):2095-147.



21. Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, Obayashi H, Nishimura M. Interleukin (IL)1beta, IL-1alpha, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*. 2000 May ;47(5):571-4.
22. Heils A, Haug K, Kunz WS, Fernandez G, Horvath S, Rebstock J, et al. Interleukin-1beta gene polymorphism and susceptibility to temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Annals of neurology*. 2000 Dec ;48(6):948-50.
23. Buono RJ, Ferraro TN, O Connor MJ, Sperling MR, Ryan SG, Scattergood T, et al. Lack of Association Between an Interleukin 1 Beta (IL-1 β) Gene Variation and Refractory Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*. 2001 Dec ;42(6):782-784.
24. Jin L, Jia Y, Zhang B, Xu Q, Fan Y, Wu L, et al. Association analysis of a polymorphism of interleukin 1 beta (IL-1 beta) gene with temporal lobe epilepsy in a Chinese population. *Epilepsia*. 2003 Oct ;44(10):1306-9.
25. Ozkara C, Uzan M, Tanriverdi T, Baykara O, Ekinci B, Yeni N, et al. Lack of association between IL-1beta/alpha gene polymorphisms and temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*. 2006 Jul ;15(5):288-91.
26. Peltola J, Keränen T, Rainesalo S, Hurme M. Polymorphism of the interleukin-1 gene complex in localization-related epilepsy. *Annals of neurology*. 2001 Aug ;50(2):275-6.
27. Kanemoto K, Kawasaki J, Yuasa S, Kumaki T, Tomohiro O, Kaji R, et al. Increased Frequency of Interleukin-1 β -511T Allele in Patients with Temporal Lobe Epilepsy , Hippocampal Sclerosis , and Prolonged Febrile Convulsion. *Epilepsia*. 2003 ;44(6):796-799.
28. Carvajal-Carmona LG, Ophoff R, Service S, Hartiala J, Molina J, Leon P, et al. Genetic demography of Antioquia (Colombia) and the Central Valley of Costa Rica. *Human genetics*. 2003 May ;112(5-6):534-41.
29. CARVAJALCARMONA L, SOTO I, PINEDA N, ORTIZBARRIENTOS D, DUQUE C, OSPINADUQUE J, et al. Strong Amerind/White Sex Bias and a Possible Sephardic Contribution among the Founders of a Population in Northwest Colombia. *The American Journal of Human Genetics*. 2000 Nov ;67(5):1287-1295.
30. Pineda-Trujillo N, Carvajal-Carmona LG, Buriticá O, Moreno S, Uribe C, Pineda D, et al. A novel Cys212Tyr founder mutation in parkin and allelic heterogeneity of juvenile Parkinsonism in a population from North West Colombia. *Neuroscience letters*. 2001 Feb ;298(2):87-90.
31. Pineda-Trujillo N, Aperi M, Moreno S, Arias W, Lesage S, Franco A, et al. A genetic cluster of early onset Parkinsons disease in a Colombian population. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2006 Dec ;141B(8):885-9.

Capítulo 10

Tratamiento farmacológico de la epilepsia del lóbulo temporal

José William Cornejo Ochoa¹
Ana Carolina Sierra Montoya²

“El verdadero viaje de descubrimiento no consiste en buscar nuevos caminos sino en tener nuevos ojos”.

Marcel Proust

Introducción

Los primeros años de tratamiento en pacientes con epilepsia de reciente aparición son cruciales. Los fármacos antiepilépticos (FAE) proporcionan un control satisfactorio de las crisis para la mayoría de ellos. Alrededor del 65% de los pacientes responden y un 35 % tienen pobre control de la epilepsia (1).

¹ Neurólogo, Neuropediatra, Msc Epidemiología Clínica, Diploma asistente extranjero neurología infantil, Facultad de Medicina René Descartes, Universidad de París V. Profesor titular Neurología Infantil, Departamento de Pediatría, miembro grupo de cirugía de epilepsia Universidad de Antioquia. Coordinador programa de postgrado Neurología Infantil, Universidad de Antioquia, Coordinador grupo de investigación Pediaciencias, Medellín. Colombia.

² Pediatra, Residente de Neurología Infantil Universidad de Antioquia. Investigadora grupo Pediaciencias. Medellín. Colombia.

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la epilepsia focal que representa el microcosmos de todas las epilepsias parciales. Las guías de práctica clínica y los ensayos clínicos disponibles examinan exclusivamente la eficacia de los FAE en crisis parciales y no de forma específica en la ELT.

Existen varios tipos de ELT, entre éstos la esclerosis mesial temporal (EMT) cobra mayor protagonismo, por ser la lesión de mayor prevalencia en pacientes con epilepsia temporal farmacorresistente (2) y su tratamiento debe ser quirúrgico; sin embargo, la intervención farmacológica está presente antes y después de la cirugía (3).

Luego de establecido el diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal, se debe individualizar la intervención, la cual incluye la decisión de iniciar tratamiento farmacológico y la elección del anticonvulsivante. En esta escogencia entran en juego factores como la severidad de las crisis, el nivel cognitivo, la ocupación, la etiología, la disponibilidad de los fármacos en el país, la capacidad económica, la vinculación a la seguridad social y el soporte familiar entre otros. Pocas decisiones son tan críticas en el manejo de la epilepsia, como la del inicio de tratamiento farmacológico (5).

En general, los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, con excepción de la EMT, responden en mayor proporción al tratamiento farmacológico que aquellos con epilepsia extra temporal (6).

El objetivo general del tratamiento farmacológico, es la eliminación de todas las convulsiones con ausencia de efectos adversos. Los antiepilépticos aceptados en monoterapia y en politerapia para el tratamiento de las epilepsias focales (incluyendo ELT) son los de primera generación (Carbamazepina -CBZ-, Fenitoína -FNT-, Fenobarbital -FNB-, Primidona -PRM-, Ácido valproico -AV-, Clonazepam -CLNZ-); y los de segunda generación (Gabapentina -GBP-, Lamotrigina -LTG-, Topiramato -TPM-, Levetiracetam -LEV-, Vigabatrin -VGB-, Tiagabina -TGB, Felbamato, Acetazolamina -ACTZ-) Oxcarbazepina -OXC-, Zonisamida -ZNS-, Rufinamida y Lacosamida) (4).

Una adecuada intervención en la epilepsia focal del lóbulo temporal exige del clínico habilidades en el diagnóstico preciso de este síndrome, establecer su localización, conocer su semiología, los hallazgos electroencefalográficos ictales e interictales y las características imaginológicas. Además, se requiere conocer los FAE eficaces para este tipo de epilepsia, sus mecanismos de acción, sus interacciones, las combinaciones más apropiadas y sus efectos adversos, todo lo cual contribuirá en la toma de decisiones racionales.

Monoterapia en el tratamiento médico de las crisis focales

Para garantizar el éxito con monoterapia es recomendable tener en cuenta lo siguiente (5):

1. Establecer el diagnóstico de epilepsia de origen focal con precisión apoyado en historia clínica, hallazgos en el EEG e imágenes.
2. La monoterapia es la regla de oro. Se debe iniciar un FAE de primera línea, específico para el tipo de crisis, considerando las comorbilidades.



3. Escoger un FAE con menor toxicidad y un perfil adecuado de efectos adversos. Se recomienda en cada visita de control una cuidadosa evaluación de la terapia que incluya una lista de chequeo de efectos adversos (7,8).
4. Comenzar con dosis bajas e ir incrementando gradualmente hasta la dosis deseada teniendo en cuenta la tolerancia y respuesta al tratamiento.
5. Efectuar seguimiento y vigilancia estrecha de la tolerancia. El objetivo de todo tratamiento es brindar al paciente los beneficios de la medicación, sin la presencia de efectos colaterales. No obstante, debe recordarse que algunos efectos son transitorios.
6. Realizar monoterapia secuencial. Si la monoterapia con el primer FAE es inefectiva; adicionar una segunda medicación y suspender progresivamente hasta discontinuar la primera.
7. Cuando se sustituya un FAE, seleccionar uno con diferente mecanismo de acción.
8. Si existe falla terapéutica en el control de las convulsiones, revisar el diagnóstico, la tolerancia y la adherencia al tratamiento.
9. Considerar politerapia. Si el segundo FAE en monoterapia falla, se puede recurrir a la adición de otro FAE con diferente mecanismo de acción.

Desde 1989 se han desarrollado nuevos fármacos y estudios clínicos para evaluar la eficacia en el tratamiento de la epilepsia crónica (9).

Los FAE de primera y segunda generación empleados en el tratamiento de la epilepsia focal según las guías de la ILAE, la Academia Americana de Neurología y guías NICE son mostrados en la tabla 1.

Tabla 1. Recomendaciones para la epilepsia focal

Grupo de edad	Guía ILAE 2006 (10)			Guía AAN 2004 (11,12)		Guía NICE 2004(13)		
	Nivel A Recomendación	Nivel B	Nivel C	Adición	Monoterapia	1ª línea	2ª línea	3ª línea
Adultos	CBZ, FNT	AVP	GBP, LTG, OXC, FNB, TPM, VGB	LTG		LTG	CLBZ	ACTZ
				GBP		OXB	GBP	CLNZ
				TPM		VP	LVT	FNB
				OXC	LTG	TPM	FNT	PRM
Niños	OXC	Ninguna	CBZ, FNB, FNT, TPM, AVP	TGB		OXC	ACTZ, Clobazan	
				LEV			GBP	
Ancianos	LTG, GBP	Ninguna	CBZ	ZNS			TGB	no aprobadas en niños como monoterapia

Fuente: modificado de guías de ILAE, ANN y NICE.

La decisión de iniciar el tratamiento farmacológico en un paciente con epilepsia exige un cuidadoso análisis individual de riesgo/beneficio. Con la monoterapia se ha demostrado igual eficacia y mejor tolerancia que con la politerapia (14,15,16). La monoterapia se recomienda particularmente en mujeres, ancianos y cuando existe comorbilidad. Las mujeres embarazadas que toman varios FAE tienen mayor riesgo de malformación en el feto en comparación con aquellas que reciben FAE en monoterapia (16).

Ninguno de los medicamentos antiepilépticos modernos evaluados en los ensayos SANAD (17,18) fue más eficaz que la CBZ cuando el desenlace que se evalúa es la probabilidad de permanecer en remisión más de 12 meses, de otro lado, cuando el desenlace era la probabilidad de permanecer con el medicamento, solo la Lamotrigina fue superior a la CBZ (19). Varios de los FAE modernos son tan eficaces como los tradicionales, pero con menos efectos adversos, interacciones y reacciones de hipersensibilidad; solo la Gabapentina ha demostrado ser menos eficaz que la CBZ, pero con mejor tolerancia que los FAE clásicos empleados en epilepsia focal (19).

El estudio SANAD ha sido cuestionado porque evalúa los fármacos en todos los tipos de crisis epilépticas, en todo tipo de pacientes incluidos aquellos con alteraciones del desarrollo, niños, ancianos y mujeres en edad reproductiva. Un FAE puede ser óptimo para una población particular o un tipo de crisis y ser deletéreo para otra; es motivo de discusión la preferencia del médico por la CBZ o el AV sobre los nuevos fármacos en este estudio; además el diagnóstico se basó en la clínica, sin practicar EEG o imágenes, las cuales fueron opcionales, disminuyendo su exactitud. Si bien, el diagnóstico de epilepsia es clínico, hasta el más experimentado neurólogo o epileptólogo puede tener dificultades para diferenciar entre crisis focales y generalizadas; la falta de definición entre crisis parciales y generalizadas, favorece el uso de medicamentos de amplio espectro como el AV sobre la CBZ (20).

Cuando la monoterapia falla

Si ha fallado un plan de monoterapia secuencial como se señaló anteriormente, se debe realizar un registro ictal por video-monitoreo electroencefalográfico que permita una clasificación más exacta y precisa del síndrome o tipo de epilepsia o descartar pseudocrisis y de esta forma, seleccionar adecuadamente el tipo de o intervención FAE. De otro lado, permitirá iniciar un proceso de evaluación y decidir si el paciente se beneficiaría de un procedimiento quirúrgico.

Polifarmacia racional (21)

Se define como la combinación de fármacos que se consideran de manera independiente. Se recomienda tener en cuenta los siguientes aspectos a la hora de decidir combinación de FAE:

1. Que sean eficaces para el tipo de crisis.
2. Combinar fármacos con diferentes mecanismos de acción.

3. Combinar fármacos con diferentes perfiles de efectos secundarios.
4. Evitar combinaciones con efectos sedantes.

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes con epilepsia focal desarrollan farmacoresistencia o tienen convulsiones intratables (22).

Cuando existe falla terapéutica con los antiepilepticos de primera línea, es recomendable referir el paciente a un Centro de Epilepsia, aunque los criterios para considerar epilepsia refractaria, no hayan sido establecidos definitivamente; la utilidad de la monoterapia y la politerapia en pacientes con epilepsia refractaria ha sido discutida (23,24).

La figura 1, muestra el algoritmo diagnóstico propuesto por la ILAE para epilepsia refractaria.

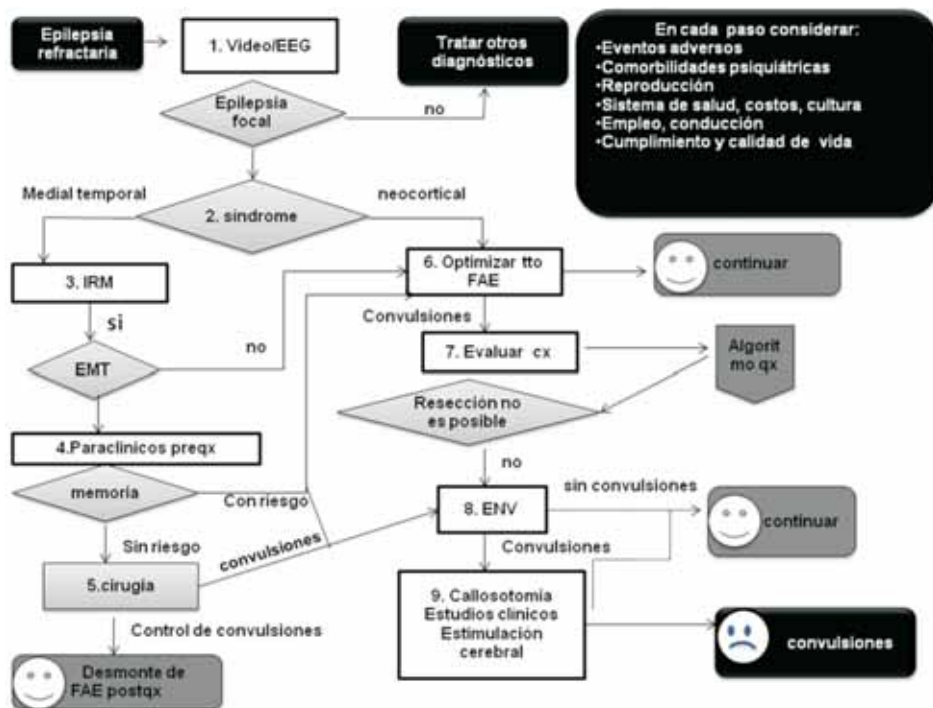


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para epilepsia refractaria según ILAE. 2009

Fuente: Modificado de Jobst, B. Treatment algorithms in refractory partial epilepsy (25).

El reconocimiento temprano de la ELT refractaria puede prevenir años de actividad convulsiva y sus consecuencias como son la privación psicosocial, las alteraciones del habla y del lenguaje, depresión, ansiedad, toxicidad por FAE y el deterioro cognitivo (26,27).

En politerapia, la dosis máxima tolerada de la combinación de los FAE debe tener un efecto terapéutico mayor al de la dosis máxima de cualquiera de ellos en forma individual; este efecto debe ser sinérgico y no solamente aditivo. Se debe adicionar un FAE que tenga un mecanismo de acción diferente al primero, pues de lo contrario, solo se estaría fomentando la competencia entre ellos y de igual manera, tener en cuenta que los FAE no compartan características similares para evitar competencia enzimática. La ventaja teórica de utilizar politerapia racional no ha demostrado que mejore el índice terapéutico, es decir, la razón entre eficacia y toxicidad con relación a la monoterapia (12, 28).

Una investigación que evaluó la respuesta terapéutica a la politerapia en 470 pacientes previamente no tratados obtuvo como resultado, que el 47% de ellos estuvo libre de crisis con un primer FAE, un 13% con la segunda medicación y sólo el 4% con la adición de un tercer fármaco, acompañado en este último caso de un incremento en los efectos adversos, hallazgos similares a los descritos por otros (29,30).

Se sugiere que la respuesta a la primera medicación es un poderoso predictor de la futura respuesta de la epilepsia focal al tratamiento farmacológico (27).

Existen otros factores, con distinto peso e importancia, relacionados con la respuesta a los FAE, como la frecuencia de crisis, la epilepsia sintomática con causa conocida, anomalías neurológicas, duración de la epilepsia, tipos de crisis, electroencefalograma con descargas multifocales, edad de inicio temprano y antecedente de convulsiones febriles o estatus epiléptico (31). La evidencia de compromiso extenso del sistema nervioso central es considerado el mayor predictor de pobre respuesta a medicamentos, solo un 4% comparado con un 42 % de ELT cuando no hay daño estructural (32).

Se considera que dos años es tiempo suficiente para juzgar la intratabilidad médica (27). La recurrencia de convulsiones y la pérdida de años de actividad productiva, conducen más rápidamente a otras alternativas como el tratamiento quirúrgico, una vez que la probabilidad de respuesta a los fármacos se considera mínima. Para las epilepsias focales, incluyendo la ELTM, la decisión podría tomarse más tempranamente (33). Varios autores, soportan la necesidad de realizar una intervención quirúrgica temprana a los pacientes con ELT refractaria al tratamiento farmacológico (22,34).

Evidencia de eficacia de los nuevos FAE en la epilepsia focal refractaria como terapia adyuvante

Los FAE modernos tienen la ventaja de ser menos inductores enzimáticos que los de generaciones anteriores, no tienen efecto a nivel hepático, poseen menos reacciones adversas, menos alteraciones metabólicas y menor frecuencia de reacciones de hipersensibilidad, a excepción de la Lamotrigina (1,35).

Cada vez es mayor la evidencia de igual eficacia entre las nuevas generaciones de FAE y los agentes inductores. La Lamotrigina, el Levetiracetam, la Oxcarbazepina y el Topiramato, tienen igual eficacia comparados con la CBZ o la Fenitoína (36,37,38,39,40).

Se ha demostrado que los FAE inductores enzimáticos afectan el metabolismo de la Vita-



mina D, los esteroides gonadales, el colesterol y otros marcadores de riesgo vascular. La interacción de la FNT y la CBZ con otros fármacos de frecuente uso en población mayor, es amplia, y puede afectar la eficacia de estos medicamentos. La exigencia de monitoreo hepático, hematológico y ajustes, cuando se administran en concomitancia con otros, eleva los costos de su uso. En la tabla 2, se ilustran las principales interacciones de estos dos FAE con otros anticonvulsivantes.

Tabla 2. Interacciones de la CBZ y la FNT con otros medicamentos

Prednisona	Warfarina	Risperidona	Vincristina
Dexametaxona	Nimodipina	Quetiapina	Ciclofosfamida
Ciclosporina	Digoxina	Clozapina	Antiácidos
Metadona	Furosemida	Bupropión	Omeprazol
Itraconazol	Claritromicina	Haloperidol	
Acetaminofén	Anticonceptivos	Teofilina	

Fuente: Patsalos, P.N. The importance of drug interactions in epilepsy therapy (41)

Lo anterior, ha llevado a proponer, el uso limitado de la FNT y la CBZ como FAE de primera línea, a emplear los FAE más nuevos, no inductores y a reservar los clásicos para aquellas situaciones en que sea estrictamente necesario (42).

En una revisión sistemática y meta-análisis que evalúa los nuevos FAE en terapia adicional para epilepsia refractaria, se encontró en la muestra total de niños y adultos, una diferencia de riesgos a favor de FAE sobre placebo para estar libre de crisis de 6% (IC 95% 4-8) $p < 0.001$. Para una reducción del 50% de crisis, la diferencia de riesgo fue del 21% (IC 95% 9-24) $p < 0.001$. Estos resultados son considerados discretos (43).

En lo que hace referencia a los mecanismos de acción de FAE clásicos y nuevos, como puede observarse en la tabla 3, la CBZ, la FNT y el FNB son inductores enzimáticos, mientras que la Primidona y el AV son potentes inhibidores. La Fenitoína tiene una característica singular adicional y es que se liga débilmente a las isoenzimas y las citocromos (CYPs). De los nuevos FAE, la Gabapentina, la Pregabalina y el Levetiracetam no afectan las concentraciones de otros FAE y tampoco son afectadas por ellos. De otro lado, la Lamotrigina, el Topiramato, la Tiagabina, la Oxcarbazepina, la Zonisamida y el Felbamato, se asocian con interacciones clínicamente significativas.

Tabla 3. Mecanismos de acción de FAE clásicos y nuevos

Medicamento	Canales de sodio	Canales de calcio	Canales de potasio	Trasmisión inhibitoria (GABA Incrementado)	Trasmisión inhibitoria (Glutamato disminuido)
FAE clásicos					
Fenitoína	+++	+			
Carbamazepina	+++				
Ácido Valproico	+	+		++	+
Etosuximida		+++			
Fenobarbital		+		+++	+
Benzodiazepinas				+++	
FAE nuevos					
Lamotrigina	+++	+			
Oxcarbazepina	+++	+	+		
Zonisamida	++	++			
Vigabatrin				+++	
Tiagabina				+++	
Pregabalina		++			
Gabapentina	+	+		++	
Felbamato	++	+		++	++
Topiramato	++	++		++	++
Levetiracetam		+	+	+	+
Lacosamida	+++				

FAE = Fármaco antiepiléptico; GABA = Acido Gama Amino Butírico; +++ = Acción primaria; ++ = probable acción; + = posible acción

Fuente: Modificado de Brodie et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy (38)

Dosis de nuevos FAE

En la ELT los FAE como la Carbamazepina, la Lamotrigina, el Topiramato, la Oxcarbazepina, el Levetiracetam, el Vigabatrin, la Lacosamida y la Zonisamida son los medicamentos de elección. A la fecha, no existen datos que demuestren la superioridad en monoterapia de los nuevos antiepilépticos con respecto a los clásicos (5,44,45). La tabla 4 muestra la dosis de los nuevos FAE.

Combinaciones y Sinergismo de FAE

La recomendación general es que la terapia debe iniciarse con monoterapia empleando el FAE más eficaz para epilepsia focal, menos tóxico y más costo-efectivo; si el control de crisis no es posible o hay efectos adversos, puede emplearse combinación de FAE con diferentes mecanismos de acción (46). La decisión de combinar se debe analizar con base en las interacciones, el mecanismo de acción, o los efectos secundarios (47).



Tabla 4. Dosis de nuevos FAE

Medicación	Dosis adulto	Dosis niño	fraccionamiento
Felbamato	1000-3600 mg	15-45 mg/kg	2v/día
Gabapentina	900-3600 mg	30-60 mg/kg	3v/día
Lamotrigina	200-500 mg	5-10 mg/kg	2v/día
Oxcarbazepina	600-1800 mg	15-40 mg/kg	2-3v/día
Tiagabina	35-56 mg	_____	2-4v/día
Topiramato	200-400 mg	5-10 mg/kg	2v/día
Vigabatrin	1000-5000 mg	20-60 mg/kg	2v/día
Lacosamida	200-400mg	_____	2v/día

Fuente: Modificado de Brodie et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy (38)

Con relación a la interacción farmacológica, una combinación útil es la de Ácido Valproico con Lamotrigina, debido a que el primero inhibe el metabolismo de la segunda, reduciendo la necesidad de mayores dosis y el costo del empleo de Lamotrigina. La Gabapentina puede ser combinada con cualquier medicamento debido a la ausencia de interacciones de ésta. Otras combinaciones poco útiles, son CBZ con Fenitoína porque esta última induce el metabolismo de la CBZ aumentando la necesidad de mayores dosis; la combinación de FNB con CBZ, Fenitoína y Ácido Valproico son poco recomendadas, debido a la inducción del sistema CYP450; no se aconseja la combinación de Ácido Valproico con FNB debido a que el primero disminuye el metabolismo del segundo e igualmente, la combinación de Ácido Valproico con Fenitoína porque compiten por la unión a proteínas.

Si la decisión de la combinación se basa en mecanismo de acción, la más útil es la de CBZ o la Fenitoína con Gabapentina, Topiramato, Tiagabina y Felbamato por tener diferentes mecanismos de acción. Se considera poco útil la combinación de CBZ y de Fenitoína y asociar VGB con Tiagabina o GBP.

Con respecto a los efectos adversos, la combinación más útil es Ácido Valproico y Topiramato, debido a los resultados contrarios con relación a la ganancia de peso.

Otra revisión sobre politerapia con FAE basada en su mecanismo de acción, sugiere que ésta puede aumentar la eficacia; por ejemplo, combinar un bloqueador de los canales de sodio con un medicamento que incremente la inhibición GABA parece tener ventajas, la combinación de dos GABA miméticos o la de un antagonista AMPA y un antagonista NMDA incrementan la eficacia, aunque la tolerabilidad puede ser reducida; sin embargo, es poco sugerida la combinación de dos bloqueadores de los canales de sodio (48).

Tabla 5. Combinaciones recomendadas de FAE en el tratamiento de ELT

VPA + LTG	LEV + CBZ	LEV + TPM	CBZ + GPN
GPN + VGB	VPA + TPM	VPA + PHT	
OXC + LEV	LEV + CBZ	VPA + VGB	PHB + TPM
OXC + GPN	LEV + TPM	CBZ + TPM	TPM + FBM
OXC + TGB	LTG + TPM	OXC + TPM	VPA + GPN
VPA + GPN	TGB + GPN	TGB + GPN	

Fuente: Modificado de conferencia Seizing the Moment Update in the Management of Adult Epilepsy. Dra Alison Alleyne. Surrey Memorial Hospital. Noviembre 2010 (49)

Recomendaciones para monitorizar los FAE

La subcomisión para la vigilancia de FAE de la ILAE, plantea que la supervisión de los medicamentos continúa jugando un papel importante en la farmacoterapia de las epilepsias. Sugieren como indicaciones para monitorizar los FAE, las referidas en la tabla 6.

Tabla 6. Indicaciones para medición de concentraciones séricas de FAE

1. Después de iniciar el tratamiento o ajustar la dosis, cuando el médico ha definido una concentración a alcanzar en el paciente.
2. Establecer el "rango terapéutico individual" una vez que se ha logrado la respuesta clínica deseada.
3. Para ayudar al clínico a determinar la magnitud de un aumento de la dosis, especialmente con fármacos antiepilepticos con farmacocinética dosis-dependiente (como la Fenitoína).
4. Cuando hay incertidumbre en el diagnóstico diferencial de los signos o síntomas sugestivos de toxicidad relacionado con la concentración de los FAE, o cuando la toxicidad es difícil de evaluar clínicamente (por ejemplo, en niños o en pacientes con discapacidad mental).
5. Cuando las crisis persisten, a pesar de una dosificación aparentemente adecuada.
6. Cuando hay una alteración en la farmacocinética debido a embarazo o a factores relacionados con la edad, enfermedades o a interacciones farmacológicas (y, en consecuencia, de las dosis requeridas).
7. Para evaluar las posibles variaciones en la concentración de los FAE en estado estable, cuando se realiza un cambio en la formulación de medicamentos, incluyendo los cambios a formulaciones genéricas.
8. Siempre que haya un cambio inesperado en la evolución clínica.
9. Cuando se sospecha falta de adherencia al tratamiento.

Fuente: modificado de Patsalos. P *et al.* Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring (50)

Su interpretación requiere conocer la farmacocinética y la farmacodinámica de los FAE monitorizados, que la prueba sea realizada en laboratorios con control de calidad, que se tenga una clara pregunta clínica que justifique su solicitud; se debe realizar la medición del FAE cuando el paciente esté en estado estable y si hay sospecha de toxicidad. El momento de la toma de la muestra debe ser estandarizada, su interpretación debe considerar el intervalo desde la última dosis y el perfil farmacocinético del FAE; se debe tener en cuenta que el paciente puede controlarse con valores superiores o inferiores al rango de referencia y finalmente, tratar el paciente y no, los niveles séricos.

Efectos adversos de los FAE

Los efectos adversos de los FAE pueden clasificarse en efectos tipo A, resultado de efectos agudos como consecuencia de mecanismos de acción conocidos de los medicamentos, éstos son usualmente predecibles y permiten advertir al paciente sobre los signos de alerta; los síntomas más frecuentemente reportados son: somnolencia, mareo, fatiga, ataxia y alteracio-



nes cognitivas. Los efectos tipo B, corresponden a reacciones idiosincrásicas que aparecen como resultado de una susceptibilidad genética o inmunológica individual, tales como las reacciones urticariformes, el síndrome de Steven Johnson, la toxicidad hepática fulminante y la anemia aplásica. Los efectos tipo C, que son de naturaleza crónica y como resultado de un efecto acumulativo, se expresan después de un prolongado periodo de exposición; como ejemplos de este grupo están los efectos sobre la vitamina D, cambios en el peso y el metabolismo endocrino (51). El efecto tipo D es el resultado de mecanismos teratogénicos o carcinogénicos, mientras que el efecto tipo E, es consecuencia de efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos por interacción entre medicamentos (52).

Los FAE no son totalmente inocuos, los efectos adversos de estos medicamentos incluyen síntomas neurológicos y no neurológicos, los cuales son comunes a todos, adicionalmente, todos tienen el potencial de alterar la función cognitiva, producir sedación y muchos pueden influir en el estado de ánimo (44).

Para el grupo de estudio SOPHIE (53) el promedio de calificación en el cuestionario del perfil de eventos adversos no fue significativamente diferente entre los pacientes con monoterapia y los pacientes con politerapia ($42,8 \pm 11,7$ vs $42,6 \pm 11,2$), estos resultados son consistentes con la hipótesis de que los efectos adversos se determinan más por la susceptibilidad individual, el tipo de medicamentos antiepilépticos utilizados y la destreza de los médicos más que con el número de medicamentos prescritos o la carga de éstos.

La administración de los antiepilépticos a largo plazo, especialmente los agentes inductores enzimáticos, parece tener un riesgo adicional, es así como los inductores de la CYP450 se asocian a disminución de los niveles de hormonas sexuales, vitamina D y aumento de la proteína C reactiva (42). Además, los medicamentos antiepilépticos que inducen las enzimas hepáticas están propensos a las interacciones no deseadas con otros medicamentos usados como son los anticonceptivos orales y la Warfarina, aspecto que podría dar lugar al fracaso del tratamiento de estos agentes (54).

Los FAE como la CBZ, la OXC, el Fenobarbital, la Fenitoína y el Topiramato inducen enzimas hepáticas del sistema P450 incrementando el metabolismo de las hormonas sexuales y los anticonceptivos, en contraste con los FAE que no son inductores, como el Felbamato, el Ácido Valproico, la Lamotrigina, el Vigabatrin y la Gabapentina pues no tienen efectos sobre los anticonceptivos orales, información que con frecuencia no es conocida por los médicos (55). En hombres tratados con CBZ, OXC y Ácido Valproico se ha encontrado anomalías morfológicas en el esperma en forma significativa, comparado con los controles normales; de otro lado, la CBZ disminuye los niveles de dehidroepiandrosterona, mientras que las concentraciones de androstenediona fueron altas en pacientes que recibían Ácido Valproico (56).

Es conocido que el inicio del daño cerebral en ELT puede ocurrir en niños menores de 5 años y asociarse con convulsiones febriles prolongadas o focales, en un periodo crítico para la adquisición de habilidades y el desarrollo cognitivo, en el cual los FAE pueden jugar un papel importante en el retraso o pérdida de estas habilidades (57).

Los estudios que han tratado de identificar la contribución relativa de los FAE con los efectos neuropsicológicos en los niños con epilepsia, han producido resultados contradicto-

rios debido a diferente metodología empleada, incluyendo la falta de un sistema estándar de clasificación de eventos adversos (10,58,59,60,61). Muchos aspectos en el diseño del estudio pueden afectar la incidencia de eventos adversos cognitivos (por ejemplo, la población de pacientes, el ajuste de dosis y el tratamiento adicional frente a la monoterapia).

Algunos medicamentos antiepilépticos de primera generación, tales como el Fenobarbital y la Fenitoína, se han relacionado con problemas en el aprendizaje, la atención y la memoria; por el contrario, los nuevos fármacos antiepilépticos no afectan negativamente a la función cognitiva. La única excepción parece ser el Topiramato, que ha sido asociado con efectos adversos específicos en el funcionamiento del lóbulo frontal, dificultades con múltiples aspectos de la memoria y la atención en los niños. Sin embargo, existen muy pocos ensayos controlados en la actualidad que de forma sistemática examinen los efectos secundarios cognitivos de los FAE en la epilepsia infantil (62). Los efectos adversos se presentan en la tabla 7.



Tabla 7. Efectos adversos de los FAE empleados en crisis focales

FAE	Efectos adversos
CBZ	Sedación, mareo, ataxia, riesgo alto de rash alérgico, leucopenia, hiponatremia, hepatotoxicidad, macrocitosis, anemia por deficiencia de folatos
OXC	Fatiga, ataxia, mareo, diplopía, anemia aplásica, leucopenia, irritación gastrointestinal, hepatotoxicidad, riesgo moderado de erupción cutánea, hiponatremia
Acido Valproico	Ganancia de peso, temblor, problemas gastrointestinales, caída de cabello, trombocitopenia, falla hepática, pancreatitis.
Fenitoína	Mareo, diplopia, ataxia, confusión, hiperplasia gingival, neuropatía periférica, linfadenopatía, hirsutismo, osteomalacia, hepatotoxicidad, engrosamiento facial y riesgo alto de erupción cutánea, macrocitosis, anemia por deficiencia de folatos
Fenobarbital	Sedación, ataxia, confusión, mareo, disminución de la libido, depresión, hepatotoxicidad y erupción cutánea, macrocitosis, anemia por deficiencia de folatos
LTG	cefalea, mareo, visión borrosa, riesgo alto de erupción cutánea alérgica especialmente en niños, cuando se incrementa dosis rápidamente, o en asociación con Ácido Valproico, Meningitis Aséptica
LEV	Alucinaciones, apatía, labilidad emocional, agitación, irritabilidad, hostilidad, somnolencia, cefalea, psicosis especialmente en pacientes con antecedentes de problemas comportamentales
TPM	Ataxia, confusión, mareo, cansancio, pérdida de peso, glaucoma agudo de ángulo cerrado, cálculos, daño cognitivo, acidosis metabólica, oligohidrosis, parestesias
VGB	Cambios del comportamiento, agresión, agitación, inquietud, apatía, alucinaciones, defectos del campo visual
Zonisamida	Cefalea, mareo, diplopía, ataxia, fatiga, temblor, somnolencia, visión borrosa, náuseas, vómito, diarrea. acidosis metabólica, oligohidrosis, parestesias, erupción cutánea
Clobazam	somnolencia, confusión, amnesia, ataxia y caídas, especialmente en ancianos, riesgo moderado de erupción cutánea
GBP	Mareo, cansancio, náuseas, ganancia de peso, edema periférico, erupción alérgica
Pregabalina	Ataxia, somnolencia, mareo, visión borrosa, diplopia, edema periférico, incremento del apetito
Rufinamida	Cefalea, mareo, fatiga, somnolencia, convulsión, diplopia, temblor, nistagmos, náuseas, vómito, nasofaringitis, visión borrosa.
Tiagabina	Confusión, sedación, depresión, problemas del lenguaje, parestesias, psicosis, irritación gastrointestinal. Riesgo moderado de erupción alérgica.
lacosamida	Sedación, trastornos de la coordinación, descenso leve de la presión arterial, incremento transitorio del intervalo PR y de la duración del complejo QRS, mareos, cefalea, diplopía y náuseas.

Bibliografía

1. Schmidt, D., Drug treatment of epilepsy: options and limitations. *Epilepsy Behav*, 2009. 15(1): 56-65.
2. Benbadis, S.R., W.O. Tatum, and F.L. Vale, When drugs don't work: an algorithmic approach to medically intractable epilepsy. *Neurology*, 2000. 55(12): 1780-4.
3. Cimon, K. and E. Nkansah (2008) Surgical versus Pharmacologic Management of Temporal Lobe Epilepsy: Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines for Use. AHRQ Publication No 03-0028.
4. Spencer, S.S., When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? *Lancet Neurol*, 2002. 1(6): 375-82.
5. Epilepsy Council, M.S.o.N., Concensus Guidelines on the Management of Epilepsy. 2010.
6. Vattipally, V.R. and R.A. Bronen, MR imaging of epilepsy: strategies for successful interpretation. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2006. 14(2): 225-47.
7. Gilliam, F.G., et al., Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology*, 2004. 62(1): 23-7.
8. Perucca, P., et al., Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology*, 2009. 72(14): 1223-9.
9. Luciano, A.L. and S.D. Shorvon, Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*, 2007. 62(4): 375-81.
10. Glauser, T., et al., ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2006. 47(7): 1094-120.
11. French, J.A., et al., Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2004. 62(8): 1252-60.
12. French, J.A., et al., Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2004. 62(8): 1261-73.
13. Excellence, N.I.f.C., Clinical Guideline 20 The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. 2004: London.
14. Schmidt, D., Single drug therapy for intractable epilepsy. *J Neurol*, 1983. 229(4): 221-6.
15. Shorvon, S.D. and E.H. Reynolds, Unnecessary polypharmacy for epilepsy. *Br Med J*, 1977. 1(6077): 1635-7.
16. Shorvon, S.D. and E.H. Reynolds, Reduction in polypharmacy for epilepsy. *Br Med J*, 1979. 2(6197): 1023-5.
17. Marson, A.G., et al., The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. 369(9566): 1000-15.
18. Marson, A.G., et al., The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. 369(9566): 1016-26.
19. Elger, C.E. and D. Schmidt, Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav*, 2008. 12(4): 501-39



20. Panayiotopoulos, C.P., Evidence-based epileptology, randomized controlled trials, and SANAD: a critical clinical view. *Epilepsia*, 2007. 48(7): 1268-74.
21. French, J.A. and E. Faught, Rational polytherapy. *Epilepsia*, 2009. 50 Suppl 8: 63-8.
22. Cascino, G.D., Temporal lobe epilepsy is a progressive neurologic disorder: Time means neurons! *Neurology*, 2009. 72(20): 1718-9.
23. Engel, J., Jr., et al., Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*, 2003. 60(4): 538-47.
24. Lammers, M.W., et al., Monotherapy or polytherapy for epilepsy revisited: a quantitative assessment. *Epilepsia*, 1995. 36(5): 440-6.
25. Jobst, B.C., Treatment algorithms in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 2009. 50 Suppl 8: 51-6.
26. Chayasirisobhon, S., The mechanisms of medically refractory temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Taiwan*, 2009. 18(3): 155-60.
27. Schuele, S.U. and H.O. Luders, Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol*, 2008. 7(6): 514-24.
28. St. Louis E K., Truly "Rational" Polytherapy: Maximizing Efficacy and Minimizing Drug Interactions, Drug Load, and Adverse Effects. *Current Neuropharmacology*, 2009, 7, 96-105
29. Duncan, J.S., et al., Adult epilepsy. *Lancet*, 2006. 367(9516): 1087-100.
30. Kwan, P. and M.R. Sperling, Refractory seizures: try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? *Epilepsia*, 2009. 50 Suppl 8: 57-62.
31. Kanemoto, K., et al., Characteristics and treatment of temporal lobe epilepsy with a history of complicated febrile convulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998. 64(2): 245-8.
32. Stephen, L.J., P. Kwan, and M.J. Brodie, Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*, 2001. 42(3): 357-62.
33. Kwan, P. and M.J. Brodie, Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*, 2000. 9(7): 464-8.
34. Bernhardt, B.C., et al., Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2009. 72(20): 1747-54.
35. Consalvo, D., A. Thomson, and P. Saidon, Guías para el uso de nuevas drogas antiepilépticas en adultos. *Revista Neurológica Argentina*, 2006. 31: 111-116.
36. Bill, P.A., et al., A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res*, 1997. 27(3): 195-204.
37. Privitera, M.D., et al., Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2003. 107(3): 165-75.
38. Brodie, M.J., et al., Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 2007. 68(6): 402-8.
39. Brodie, M.J., A. Richens, and A.W. Yuen, Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet*, 1995. 345(8948): 476-9.
40. Brodie, M.J., P.W. Overstall, and L. Giorgi, Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res*, 1999. 37(1): 81-7.
41. Patsalos, P.N., et al., The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*, 2002. 43(4): 365-85.

42. Mintzer, S. and R.T. Mattson, Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia*, 2009. 50 Suppl 8: 42-50.
43. Beyenburg, S., K. Stavem, and D. Schmidt, Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2010. 51(1): 7-26.
44. Serrano Castro, P.J. and J.C. Sanchez Alvarez, [Controversies about the new anti-epileptic drugs]. *Rev Neurol*, 2001. 32(2): 165-71.
45. Shorvon, S., The treatment of chronic epilepsy: a review of recent studies of clinical efficacy and side effects. *Curr Opin Neurol*, 2007. 20(2): 159-63.
46. Stafstrom, C.E., Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol*, 2010. 23(2): 157-63.
47. Leppik, I.E., Monotherapy and polypharmacy. *Neurology*, 2000. 55(11 Suppl 3): p. S25-9.
48. Deckers, C.L., et al., Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia*, 2000. 41(11): 1364-74.
49. Alleyne, A., Seizing the Moment Update in the Management of Adult Epilepsy, in *Seizing the Moment Update in the Management of Adult Epilepsy*. 2009: Surrey Memorial Hospital.
50. Patsalos, P.N., et al., Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2008. 49(7): 1239-76.
51. Perucca, E. and K.J. Meador, Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2005. 181: 30-5.
52. Toledano, R. and A. Gil-Nagel, Adverse effects of antiepileptic drugs. *Semin Neurol*, 2008. 28(3): 317-27.
53. Canevini, M.P., et al., Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2010. 51(5): 797-804
54. Perucca, E., et al., Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly. *Epilepsy Res*, 2006. 68 Suppl 1: S49-63.
55. Penovich, P.E., The effects of epilepsy and its treatment on sexual and reproductive function. *Epilepsia*, 2000. 41 Suppl 2: S53-61.
56. Isojarvi, J.I., et al., Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology*, 2004. 62(2): 247-53.
57. Hermann, B., et al., Cognition across the lifespan: antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy Behav*, 2010. 17(1): 1-5.
58. Brunbech, L.Sabers, A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. *Drugs*, 2002. 62(4):593:604
59. Williams, J., et al. Does short-term antiepileptic drug treatment in children result in cognitive or behavioral changes?. *Epilepsia*, 1998. 39 (10):1064-9.
60. Bourgeois, B. F. Determining the effects of antiepileptic drugs on cognitive function in pediatric patients with epilepsy. *J Child Neurol*. 19 Suppl 1: S15-24
61. Lagae, L. Cognitive side effects of anti-epileptic drugs. The relevance in childhood epilepsy. *Seizure*. 15 (4): 235-41
62. Levisohn, P.M., et al., Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*, 2009. 50(11): 2377-89.

Capítulo 11

Evaluación de los efectos neuropsicológicos de los medicamentos en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, usando una batería estandarizada

David Antonio Pineda Salazar¹

Introducción

Las alteraciones neuropsicológicas son muy frecuentes en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT), sobre todo cuando es refractaria y se relaciona con esclerosis mesial del hipocampo (EMH) [1-3]. Son múltiples las variables que se han relacionado con las alteraciones neuropsicológicas encontradas en la ELT, tales como el tipo de crisis, su severidad y frecuencia, la edad de inicio, el síndrome epiléptico y su duración, así como el tipo y el número de medicamentos antiepilépticos (MAE) utilizados en su tratamiento [3-9].

Al igual que en la enfermedad de Alzheimer (EA), en la ELT con EMH se ha encontrado que el trastorno neuropsicológico principal es el *síndrome de amnesia anterógrada episódica* (SAAE) [1-3,8-10]. El SAAE se define como la alteración del proceso de memoria que serviría para almacenar eventos nuevos, por lo cual el individuo es incapaz de reconocerlos en su contexto – total o parcialmente, de forma inmediata o un tiempo relativo después de ocurridos -, dependiendo de la severidad del daño en el hipocampo [11,12]. A diferencia de lo que ocurre en la EA, en la ELT el nombre de las cosas, los conceptos y la definición o significado de las palabras (memoria semántica) están preservados [12-14].

¹ Neurólogo, Neuropsicólogo, Profesor Titular Servicio de Neurología, Grupo de Neuropsicología y Conducta, miembro grupo de cirugía de epilepsia, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

La evaluación neuropsicológica de las dimensiones cognitivas afectadas en la ELT con EMH supera los alcances de las baterías estandarizadas de rastreo, usadas tradicionalmente para la medición del deterioro general en las demencias, o la aplicación de pruebas de inteligencia general, cuyo objetivo simplemente se asocia con capacidades de aprendizaje académico, con pobre correlación con actividades cognitivas tan importantes como la función ejecutiva [14-16].

Por las razones enunciadas, en la clínica de epilepsia hay que llegar a la construcción de protocolos específicos, especialmente para la evaluación de los pacientes con ELT, los cuales deben ser estandarizados y validados, dependiendo de los objetivos buscados: evaluación de la cognición general, clasificación de un síndrome epiléptico específico, definición del estado prequirúrgico y posquirúrgico, determinación de los efectos secundarios de los medicamentos antiepilépticos, y seguimiento objetivo a los tratamientos de rehabilitación [16,17].

Evaluación estandarizada de la memoria episódica y semántica en la ELT

Como la principal alteración de la ELT con EMH es el SAAE con preservación de la memoria semántica, es indispensable para el establecimiento de este síndrome epiléptico la evaluación de la memoria episódica en todas sus formas, y completar el examen neuropsicológico con una o varias mediciones específicas de la memoria semántica. Lo que se espera en un paciente con ELT con EMH es una disociación entre las puntuaciones bajas de las pruebas de memoria episódica (especialmente en la dimensión de reconocimiento de la información) y las ejecuciones relativamente preservadas en las tareas específicas de memoria semántica.

Las pruebas estandarizadas de memoria episódica recomendadas son:

Subpruebas de información y de memoria lógica de la escala de memoria Wechsler R (Sigla en inglés WMS R) [16-18].

Inventario de Memoria Autobiográfica (sigla en inglés AMI) [16,17,19]

Test de aprendizaje verbal de California (sigla en español TAVEC; sigla en inglés CVLT) [16,17,20]

Prueba de memoria semántica con incremento asociativo (sigla en español PMSIA) [21]

Prueba visoespacial de puntos [22]

Evocación de la figura compleja Rey-Osterrieh [22, 23]

Las pruebas recomendadas para evaluación de la memoria semántica son:

Test de vocabulario de Boston [16,17,24]

FAS semántico [16,17,25]

Subprueba de vocabulario del WAIS – WISC [16,17,26,27]

Denominación de lugares famosos [16,17]

Denominación de personajes famosos [16,17]

Los estudios que han usado estas pruebas estandarizadas muestran que la interpretación debe hacerse a la luz de la clínica y de las características de cada grupo de pacientes, incluso de cada caso en forma individual [1,10,11,16,17]. Un análisis de conglomerados multivariado encontró que las características neuropsicológicas de los adultos con ELT con EMH son heterogéneas, aun controlando el coeficiente intelectual, la edad, la escolaridad y el nivel socioeconómico [1,10,28]. Se han identificado al menos 3 grupos: 1) con alteraciones de memoria episódica muy sutiles, con ejecuciones muy cercanas a lo normal; 2) grupo cuyas ejecuciones tienen diferencias estadísticas y tamaños del efecto completos en comparación con las puntuaciones normales, y 3) conglomerado con alteraciones de múltiples dimensiones de la cognición, incluyendo trastornos de la memoria semántica y del comportamiento [28]. De aquí se deriva que los resultados de estas pruebas deben asumirse de forma muy prudente, como un dato adicional a la evaluación completa de cada paciente; su uso como criterio único de lateralización de la actividad de memoria en la ELT, para la predicción de posibles deterioros quirúrgicos, es clínicamente muy arriesgado [1,10,11].

Evaluación de los efectos neuropsicológicos de los MAE en el adulto con ELT

El propósito del tratamiento farmacológico en la ELT es conseguir el máximo control de las crisis con el menor número de efectos secundarios. En la ELT con EMH uno de los grandes retos a los que se enfrenta el terapeuta es la necesidad de usar más de un MAE, porque usualmente el control de las crisis con un antiepiléptico puede resultar insuficiente. Los efectos secundarios físicos se pueden determinar de forma objetiva, usando exámenes de laboratorio de manejo corriente en la clínica. El problema es la definición de los efectos secundarios mentales, pues su evaluación puede estar sesgada por elementos subjetivos tanto del paciente, como de la familia, como del médico [29]. Frente a la decisión de iniciar el tratamiento con uno o más fármacos el epileptólogo se enfrenta al problema de determinar cuáles alteraciones cognitivas son atribuibles a la ELT, cuáles a un primer MAE, cuáles a la adición de un segundo o tercer fármaco, cuáles son producidos por eventos comórbidos (por ejemplo: depresión) y cuáles a un problema neurodegenerativo [29,30].

Para hacer una valoración objetiva estas alteraciones, se requiere de una evaluación neuropsicológica detallada, acompañada del examen completo de neuroimágenes estructurales y funcionales, de electrofisiología y del estudio profundo de la personalidad y de la psicopatología de cada paciente, lo cual sólo se puede desarrollar en los centros expertos de epileptología de alto nivel [31,32].

Sin embargo, existe la necesidad de poder determinar tempranamente las alteraciones cognitivas del paciente con ELT y hacer su seguimiento en las unidades sanitarias de nivel intermedio por parte del neurólogo general, con el apoyo de un neuropsicólogo. Infortunadamente las pruebas estandarizadas para la evaluación específica del efecto de los MAE son escasas en la clínica de las epilepsias [32].

Por esta razón se ha propuesto la estructuración de un protocolo breve de evaluación del efecto de los MAE en el seguimiento de los pacientes, y su correlación con el control de las

crisis: el EPI-TRACK [31,32]. Esta herramienta se ha construido partiendo del supuesto según el cual las alteraciones producidas por la mayoría de los MAE impactan sobre la atención, la memoria y el control ejecutivo [32]. El EPI-TRACK es una prueba breve, que se puede aplicar en 15 minutos, la cual genera una puntuación objetiva de la ejecución del paciente y puede ser aplicada por cualquier neuropsicólogo entrenado, pues en su estructuración se usan tareas de uso relativamente frecuente en la evaluación neuropsicológica clínica general [31]. El análisis factorial y la validación concurrente de la prueba mostró que el EPI-TRACK evalúa a nivel de rastreo la atención, la memoria operativa, la memoria episódica, la memoria semántica y el control ejecutivo [32]. En la tabla 1 se observa el efecto de las medicaciones – en dosis terapéuticas - sobre estas funciones, cuando son medidas con el EPI-TRACK.

Tabla 1. Efecto de los antiepilepticos sobre la cognición medida con el EPITRACK en pacientes con ELT, análisis de regresión múltiple.

EPI-TRACK	Crisis	TPM	AVP	CBZ	LEV	LTG
Interferencia 1-2			--			
TMT A		---	--	--		
TMT B	---					
Laberintos	---				++	
Fluidez Verbal	--	-				++
Dígitos regression						
Puntuación Total	--	---	--			

- (-) Deterioro leve
- (--) Deterioro moderado
- (---) Deterioro severo
- (+) Mejoría Leve
- (++) Mejoría Moderada
- (+++)

TPM: Topiramato

AVP: Acido Valproico

CBZ: Carbamacepina

LEV: Levetiracetán

LTG: Lamotrigina

Evaluación de los efectos neuropsicológicos de los anti-epilépticos en el niño con ELT

La situación en los niños es diferente al adulto, cuando se trata de establecer los efectos secundarios cognitivos, producidos por los MAE, los cuales son utilizados para el control de las crisis de la ELT, dado que hay eventos dinámicos relacionados con el neurodesarrollo, que pueden generar efectos tardíos y persistentes en los aprendizajes académicos, en el control emocional y en la conducta [33].

Intentar la definición de las alteraciones mentales en los niños, utilizando escalas del comportamiento, no es suficiente pues son muy frecuentes las imprecisiones al tratar de comprender y verbalizar la naturaleza de las quejas emocionales, del comportamiento y de la cognición; además, ellos son más vulnerables a los sesgos de memoria [33,34]. Las evaluaciones neuropsicológicas exhaustivas de rutina en niños con ELT fármaco-resistente, seleccionados

para cirugía del lóbulo temporal, quienes recibían politerapia, mostraron alteraciones específicas en la memoria y en el lenguaje, además de alteraciones no específicas en la velocidad de procesamiento y en el control ejecutivo. Cuando se hicieron análisis controlando el CI, la edad, la escolaridad y la frecuencia de las crisis, mediante análisis de regresión múltiple, se determinó que los MAE influían básicamente en las puntuaciones de la atención, la memoria operativa y el control ejecutivo (ver tabla 2) [32,35].

Tabla 2. Efecto de los antiepilépticos sobre la cognición, de acuerdo con evaluaciones neuropsicológicas detalladas en niños con ELT, análisis de regresión múltiple.

Medicamento	Atención	Velocidad	Concent	memoria	lenguaje	conducta
Lamotrigina	++					+++
Levetiracetán	++					---
Tiagabina						
Vigabatrín						
Felbamato	---		---			
Gabapentin			---			
Zonisamida				---	---	
Oxcarbacepina	++	--				--
Topiramato	---	-	---		---	-
Carbamacepina		--		---		
Valproato	--	-		-		---
Fenobarbital	--	--	--	--	--	---
Fenotoina	--	--	--	--		
Clobazam	---	---				--

- (-) Deterioro leve
- (--) Deterioro moderado
- (---) Deterioro severo
- (+) Mejoría Leve
- (++) Mejoría Moderada
- (+++) Mejoría alta

Para hacer un rastreo de los trastornos cognitivos producidos por los fármacos en los niños con ELT se diseñó un test breve (12 a 15 minutos), con 6 tareas: 1) interferencia (leer 1 donde figure dos y 2 donde aparezca el uno), 2) conectar en orden 20 números, 3) conexión alterna de números y círculos de tamaño creciente, 4) test de laberintos, 5) fluidez verbal literal (palabras que empiecen por F y por A), y 6) retención de dígitos en regresión. Estas tareas pueden ser calificadas de forma independiente, también se determina puntuación total. La estandarización de la prueba ha establecido una puntuación directa y una puntuación típica en escala de 1 a 10, corregida por edad y escolaridad. Esta prueba se construyó tratando de tener correspondencia con el EPI-TRACK usado en los adultos, con ajustes a las características de los niños, quienes aún están en etapa de estructuración de los aprendizajes académicos. Esta prueba de rastreo se llamó EPI-TRACK-Junior. La aplicación de la prueba muestra puntuaciones inferiores en el 30% de los pacientes con ELT sin medicación, en el

50% de los que reciben monoterapia, en el 65% de los que reciben 2 MAE y en el 90% de los que reciben 3 o más fármacos [35].

Bibliografía

1. Dabbs K, Jones J, Seidenberg M, Hermann B. Neuroanatomical correlates of cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 445-51.
2. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004; 3: 663-72.
3. Aldenkamp A, Arends J. The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures, and type of epilepsy on cognitive function. *Epilepsia* 2004; 45: 54-63.
4. Dodrill CB. Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: S21-4.
5. Helmstaedter C, Kurthen M. Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Curr Opin Neurol* 2001;14: 211-6.
6. Jones-Gotman M. Clinical neuropsychology and neocortical epilepsies. *Adv Neurol* 2000; 84: 457-62.
7. Saling MM, Berkovic SF, O'Shea MF, Kalnins RM, Darby DG, Bladin PF. Lateralization of verbal memory and unilateral hippocampal sclerosis: evidence of task-specific effects. *J Clin Exp Neuropsychol* 1993; 15: 608-18.
8. Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and Behavioral Effects of Antiepilepsy Drugs. *Neuropsychol Rev* 2007; 17: 413-25.
9. Lassonde M, Sauerwein HC, Jambaque I, Smith ML, Helmstaedter C. Neuropsychology of childhood epilepsy: pre- and postsurgical assessment. *Epileptic Disord* 2000; 2: 3-13.
10. Marques CM, Caboclo LO, da Silva TI, Noffs MH, Carrete H Jr, Lin K, Lin J, Sakamoto AC, Yacubian EM. Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 477-85.
11. Lesak M, Lezak MD. Domains of behavior from a neuropsychological perspective: the whole story. *Nebr Symp Motiv* 1994; 41: 23-55.
12. Dupont S. [Memory and epilepsy]. *Biol Aujourd'hui* 2010; 204: 181-8.
13. Ranganath C. A unified framework for the functional organization of the medial temporal lobes and the phenomenology of episodic memory. *Hippocampus* 2010; 20: 1263-90.
14. Laurent B, Allegri RF, Thomas Anterion C. La memoria y el envejecimiento. En Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL, Ollari JA (Eds). *Demencia: enfoque multidisciplinario*. Buenos Aires; Ediciones Saggiario 1997: 351-72.
15. Montoya D, Trujillo N, Pineda D. Capacidad intelectual y función ejecutiva en niños intelectualmente talentosos y en niños con inteligencia promedio. *Univ Psychol* 2010; 9: 737-47.
16. Maestú F, Martín P, de Sola RG, Obregón MC, Gómez-Utrero E, Fernandez A, Sánchez A, Paúl N, Ortiz T. [Neuropsychology of temporal partial epilepsy: a comparison of drug resistant and pharmacologically controlled patients]. *Rev Neurol*. 2000; 31: 817-21.
17. Maestú F, Martín P, Gil-Nagel A, Franch O, Sola RG. [Evaluation of epilepsy surgery]. *Rev Neurol*. 2000; 30: 477-82.
18. Wechsler D. Wechsler memory Scale-Revised. New York: Psychological Corporation; 1987.
19. Sutin AR, Robins RW. Phenomenology of autobiographical memories: the memory experiences questionnaire. *Memory* 2007; 15: 390-411.

20. Elwood RW. The California Verbal Learning Test: psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychol Rev* 1995; 5: 173-201.
21. Mejía S, Pineda D, Alvarez LM, Ardila A. Individual differences in memory and executive function abilities during normal aging. *Int J Neurosci* 1998; 95: 271-84.
22. Ardila A, Pineda DA. Factor structure of nonverbal cognition. *Int J Neurosci*. 2000; 104: 125-44.
23. Rey A. Test de copia de una figura compleja. Versión española del manual. 4 ed. Madrid: 1984.
24. Pineda DA, Rosselli M, Ardila A, Mejía SE, Romero MG, Perez C. The Boston Diagnostic Aphasia Examination-Spanish version: the influence of demographic variables. *J Int Neuropsychol Soc*. 2000;6: 802-14.
25. Rosselli M, Ardila A, Bateman JR, Guzman M. Neuropsychological test scores, academic performance, and developmental disorders in Spanish-speaking children. *Dev Neuropsychol* 2001; 20: 355-73.
26. Wechsler D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale, Spanish Version, Madrid: TEA; 1986.
27. Wechsler D. Escala de inteligencia de Wechsler para niños – revisada (WISC-R). Manual. Madrid: TEA; 1996.
28. Hermann B, Seidenberg M, Lee EJ, Chan F, Rutecki P. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13: 12–20.
29. Piazzini A, Canevini MP, Maggiori G, Canger R. The perception of memory failures in patients with epilepsy. *Eur J Neurol* 2001; 8: 613–20.
30. Helmstaedter C, Elger CE. Behavioral markers for self- and otherattribution of memory: a study in patients with temporal lobe epilepsy and healthy volunteers. *Epilepsy Res* 2000; 41: 235–43.
31. Rosche J, Uhlmann C, Froscher W. On the value of neuropsychological short tests in epileptology. *Nervenarzt* 2004; 75: 1204–8.
32. Lutz MT, Helmstaedter C. EpiTrack: tracking cognitive side effects of medication on attention and executive functions in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 708-14.
33. Hermann B, Jones J, Sheth R, Dow C, Koehn M, Seidenberg M. Children with newonset epilepsy: neuropsychological status and brain structure. *Brain* 2006; 129: 2609–19.
34. Dunn DW, Kronenberger WG. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. *Semin Pediatr Neurol* 2005; 12: 222–8.
35. Helmstaedter C, Schoof K, Rossmann T, Reuner G, Karlmeier A, Kurlmann G. Introduction and first validation of EpiTrack Junior, a screening tool for the assessment of cognitive side effects of antiepileptic medication on attention and executive functions in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 55-64.

Capítulo 12

¿Qué es la epilepsia refractaria?

Jaime Carrizosa Moog¹

Definición de epilepsia refractaria

La Liga Internacional contra la Epilepsia –ILAE- solo logró construir una definición de epilepsia refractaria en el año 2009; previamente no existía una propuesta oficial sobre el término, lo que produjo conceptos particulares de centros específicos y ofreció un obstáculo para lograr desarrollar estudios epidemiológicos comparables y fidedignos con respecto al tratamiento farmacológico y quirúrgico de las epilepsias refractarias.

La propuesta define la epilepsia farmacorresistente como la falla en el control de las crisis de dos tratamientos farmacológicos, que hayan sido: bien tolerados, adecuadamente seleccionados, apropiada y correctamente dosificados y suministrados en mono o politerapia

El pilar de ésta premisa se basa, como es obvio, en un razonable y concienzudo juicio sobre la intervención farmacológica de las epilepsias. La intervención farmacológica apropiada es aquella que previamente ha demostrado ser efectiva, preferiblemente en estudios aleatorizados y controlados, que otorgan el mayor nivel de evidencia.

¹ Neurólogo Infantil, Profesor Asociado Departamento de Pediatría y Puericultura, Servicio de Neurología Infantil, miembro grupo de cirugía de epilepsia U de A, Jefe postgrado Facultad de Medicina U de A, Universidad de Antioquia. Investigador grupo Pediaciencias. Medellín. Colombia.

Para valorar si dicho ejercicio es adecuado e informativo se deben considerar al menos las siguientes variables: tipo de fármaco empleado, modo de aplicación, duración de la exposición, optimización de la dosificación, aparición de efectos secundarios, evolución del control de las crisis y razones de la eventual suspensión

El control de las crisis significa estar libre de crisis incluyendo las “auras” o crisis focales simples, así como tener el control sobre posibles factores desencadenantes, tales como la privación de sueño, la menstruación, los estímulos lumínicos, la fiebre entre otros. Para la determinación cronológica del control de las crisis se emplea la “regla de tres”: en los últimos 12 meses se determina el periodo más prolongado entre dos crisis; para concluir que un fármaco logre un control efectivo, debe demostrar un periodo libre de crisis que supere tres veces el periodo intercrítico más prolongado. En caso en que la suma de los periodos intercríticos fuera menor de 12 meses, se requiere al menos un año libre de crisis para determinar que el tratamiento fue efectivo.

La misma definición de la ILAE propone una clasificación de la efectividad del medicamento considerando el control de las crisis y la presencia de efectos secundarios como se observa en la tabla 1. Con esta evaluación se lograría encontrar epilepsias controladas o Nivel 1, epilepsia refractarias o con Nivel 2 y un tercer grupo donde el tratamiento no ha podido ser evaluado del todo o que requiere de mayor observación que correspondería al nivel 3.

Esta clasificación supone una serie de ventajas ya que de manera sencilla con un juicio razonable de la historia clínica de una persona con epilepsia, permite un dictamen clínico en poco tiempo, sin necesidad del uso de otros recursos como el electroencefalograma e imágenes. También permite ser aplicada en un primer nivel de atención, por personas que no necesariamente tuvieran una mayor experticia en epileptología. Sus desventajas son precisamente el desconocimiento de los síndromes epilépticos, la ausencia de ayudas complementarias como los niveles plasmáticos, el trazado electroencefalográfico o las descripciones de las neuroimágenes.

Gómez-Alonso y Gil Nagel proponen basados en que la refractariedad en epilepsia podría ser un proceso escalonado y dinámico que se defina la resistencia en tres grados: Grado 1: falla de dos fármacos anticonvulsivantes; Grado 2: incapacidad de control de crisis con 3 a 5 medicamentos y Grado 3: Fracaso de control con más de 6 medicamentos. En el Grado 1 se requiere la remisión desde el servicio de atención primaria al departamento de neurología; en el Grado 2 se podría incluir al paciente en estudios experimentales de medicación antiepiléptica y en le Grado 3 se debería considerar seriamente la posibilidad de cirugía. Si bien la propuesta realizada le daría más tiempo para observar la efectividad de la medicación, determinar la existencia de diagnósticos diferenciales o situaciones específicas que explicaran la refractariedad, también puede ser un riesgo innecesario de exponer al paciente a una espera prolongada sin resolver su situación particular de forma definitiva.

El Profesor Dieter Schmidt también propuso hace varios años una clasificación de severidad de la farmacoresistencia en epilepsia, considerando la posibilidad de diagnósticos diferenciales y el uso progresivo de la medicación antiepiléptica. Dicha escala le permite al clínico encontrar posibles fallas en el tratamiento y hacer los correctivos necesarios (Tabla 2).



Ante el fracaso en la aplicación de un medicamento siempre se debe verificar que el diagnóstico de epilepsia es certero y que su tratamiento es el indicado, acorde a la semiología de las crisis o al síndrome epiléptico. En ese punto es necesario analizar posibles variables que pueden influir en el proceso de aparición de crisis: la dosificación de la medicación, dosis total diaria, niveles plasmáticos, otros medicamentos administrados, cambios de presentaciones o de marcas, efectos secundarios, desarrollo de tolerancia, comorbilidad psiquiátrica, factores desencadenantes, determinación de la adherencia y antecedentes familiares, personales y genéticos relevantes. En estudios experimentales se encuentra que la epilepsia refractaria puede ser un proceso dinámico con expresión variable de proteínas eyectoras de medicamentos, receptores anómalos en número y función, y con reorganización de redes neuronales que promueven la excitabilidad.

En caso de que se hayan descartado las variables que llevaron a la ineficacia del primer fármaco, se plantea o el un segundo fármaco antiepiléptico en monoterapia o pasar a la combinación con otro medicamento. Es importante en esta decisión considerar además de las posibles peculiaridades mencionadas arriba, la posibilidad de seleccionar un medicamento con un mecanismo de acción diferente, ya sea para quebrar una vía fisiopatológica o generar un frente de actividad farmacológico sinérgico (Tabla 3). Al combinar los medicamentos se pueden tener efectos beneficiosos o negativos: entre los primeros están la ampliación del espectro de intervención, la adición por lo tanto en posible eficacia, la acción de mecanismos complementarios y la disminución o desaparición de efectos adversos. En el otro extremo está a su vez la posibilidad de incremento de los efectos adversos, las interacciones farmacocinéticas, la aparición de metabolitos activos y los problemas relacionados con la combinación, iniciación y descenso de los medicamentos.

Otro de los aspectos importantes a considerar es la interacción farmacocinética de los medicamentos antiepilépticos, que puede por supuesto restar efectividad a uno de los medicamentos o producir por el contrario toxicidad. Este punto refleja sin duda alguna la necesidad de contar con niveles plasmáticos de los medicamentos, inclusive los nuevos, ya que la interacción farmacológica no es necesariamente despreciable (Tabla 4).

Existe una revisión sistemática y un metanálisis que compara la eficacia entre la medicación antiepiléptica correlacionado con el placebo. Los resultados son desalentadores ya que comparado frente al placebo la diferencia para lograr el control de las crisis es solo de un 6% con un Intervalo de confianza (IC 95%) 4–8, $z = 6.47$, $p < 0.001$, mientras que para una reducción del 50% de las crisis es de un 21% frente al placebo con un CI 95% 19–24, $z = 17.13$, $p < 0.001$. Con la medicación antiepiléptica se logra un control entre el 60 a 70% de las epilepsias en general, pero para el restante 30%, que sin duda debe ser considerado un problema de salud pública, el tratamiento farmacológico parece sombrío. Es por lo tanto necesario desarrollar estrategias farmacológicas novedosas para esta población, ya que no todos son candidatos a la cirugía de epilepsia y no siempre esta garantiza la libertad de las crisis. (6)

Bibliografía

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshe et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-1077.
2. Gómez-Alonso J, Gil-Nagel A. A graded system to categorize drug resistant epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51 (11): 2360-61.
3. Aicardi J. Clinical approach to the management of intractable epilepsy. *Devel Med Child Neurol* 1988; 30: 429-440.
4. Schmidt D, Loscher W. New developments in antiepileptic drug resistance: an integrative view. *Epilepsy Currents* 2009; 9 (2): 47-52.
5. Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R. Antiepileptic drugs Combination Therapy and Interactions. Cambridge University Press 2005, First Ed.
6. Beyenburg S, Staven K, Schmidt D. Placebo corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51(1): 7-26.
7. Hoffmann K, Loescher W. Upregulation of brain expression of p-glycoprotein in MRP2-deficient TR-rats resembles seizure-induced up-regulation of this drug efflux transporter in normal rats. *Epilepsia* 2007; 48 (4): 631-645.
8. Loescher W. Drug transporters in the epileptic brain. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl1): 8-13.
9. Ramos-Lizana J, Aguilera-Lopez P, Aguirre-Rodriguez J, Cassinello-Garcia E. Early prediction of refractory epilepsy in childhood. *Seizure* 2009; 18: 412-416.
10. Nikolas Hitiiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Research* 2007; 75: 192-196.
11. French JA. Refractory epilepsy: Clinical overview. *Epilepsia* 2007; 48 Supl 1: 3-7.
12. Carrizosa Moog J, Cornejo Ochoa W. ¿Qué es la epilepsia refractaria? *Iatreia* 2003; 16 (2): 163-167.

Tabla 1. Desenlace del tratamiento antiepiléptico

Control de crisis	Efectos secundarios	Desenlace
1. Libre de crisis	A. no	1 A
	B. si	1 B
	C. indeterminado	1 C
2. Falla terapéutica	A. no	2 A
	B. si	2 B
	C. indeterminado	2 C
3. indeterminado	A. no	3 A
	B. si	3 B
	C. indeterminado	3 C



Tabla 2: Índice de refractariedad

Clasificación	Tipo de tratamiento	Índice de refractariedad
Epilepsia con tratamiento insuficiente (0 – 2)	Droga no de primera línea, sin importar su dosis	0
	Droga de primera línea con subdosificación	1
	Droga de primera línea con dosis adecuada	2
Epilepsia refractaria (3-6)	Droga de primera línea con rango sérico adecuado	3
	Droga de primera línea con dosis máxima tolerable	4
	2 o más drogas de primera línea a dosis máximas tolerables	5
	2 o más drogas de primera línea a dosis máxima tolerable y droga de segunda línea	6

Tabla 3: Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos

Fármaco	Bloqueo canales de Na	bloqueo canales Ca tipo T	bloqueo de otros canales de Ca	gabaérgico
Benzodiazepinas	↑			↑↑
Carbamacepina	↑↑			
Etosuximida		↑↑		
Felbamato	↑			
Gabapentina			↑↑	
Lamotrigina	↑↑			
Fenobarbital	↑			↑
Fenitoína	↑↑			
Tiagabina				↑↑
Topiramato	↑			↑
Valproato	↑			↑
Vigabatrina				↑↑

Tabla 4: Interacciones farmacocinéticas entre los medicamentos antiepilépticos

efecto de/ sobre	cbz	fbt	fnt	prm	esm	av	vgb	gbp	lev	tgb	tpm	ltg	oxc	fbm
CBZ		=	↑↓	↑↓	↓	↓↓34%	=↓	=	=↓	↓↓	↓↓	↓↓50%	↓	↓↓
FBT	↓↓34%		↑↓	↑↓	↑	↓↓24%	=	=	=↓	↓↓	↓	↓↓48%	=↓	=↓
FNT	↓↓40%	=↓30%		↑↓	↓	↓↓50%	=	=	=↓	↓↓	↓↓	↓↓68%	=↓	↓↓40%
PRM	↓↓					↓↓		=	=↓	↓↓	↓	↓↓		↓
ESM		=		=		↓						=		
AV	↓17%*	↑↑40%	↓	↑↓	=		=	=	=	=	=	↑21%	=	=↑21%
VGB	=↑	=↓	↓↓20%			=						=		=
GBP	=	=	=↑			=			=		=	=	=	↑
LTZ	=	=	=↑			=		=				=		
TGB	=	=	=			=	=							
TPM	=	=	↑↑			=↓			=			=		
LTG	=**	=												
OXC	=↓	=↑	↑↑	=↑		=			=↓		↓30%	↓29%		
FMT	↓↓	↑↑	↑↑			↑↑13%	=↑					=↑	=	

*↑ del epóxido de CBZ en 45%

** ↑ Incremento del epóxido de CBZ

Capítulo 13

Utilidad del electroencefalograma de superficie en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal

Rodrigo Andrés Solarte Mila¹

El lóbulo temporal es la estructura cortical mas implicada en el origen eléctrico de la mayor parte de las epilepsias sintomáticas de inicio parcial en los humanos⁽¹⁾. El electroencefalograma de superficie continúa siendo la principal herramienta diagnóstica para el estudio de los pacientes con epilepsias⁽²⁾. El diagnóstico oportuno de las epilepsias del lóbulo temporal tiene implicaciones importantes en el pronóstico global del paciente que la sufre, ya que algunas de las etiologías causantes de la mismas pueden ser manejadas quirúrgicamente pudiendo llevar a la curación de la enfermedad en este grupo de pacientes⁽³⁾.

Se han desarrollado múltiples estrategias en el estudio de las epilepsias del lóbulo temporal incluyendo el análisis semiológico por grupos de síntomas, la correlación de video sincronizado y electroencefalograma de superficie, el análisis del déficit funcional cognitivo pericrítico sumado con las actuales técnicas de imágenes tanto estructurales como funcionales, las cuales buscan determinar la Zona de Inicio ictal o zona necesaria a remover responsable del inicio eléctrico y posterior sincronización del tejido cortical causante del evento paroxístico de origen epiléptico⁽⁴⁾.

¹ Médico General Universidad del Cauca, Neurólogo Universidad de Antioquia, Profesor Neurología y Neuropediatría Universidad de Antioquia, Epileptólogo Universidad Henri Poincaré -LFCE- Francia, Neurólogo IPS de la Universidad de Antioquia, Director Laboratorio de Correlación Electro-Clinica CEC-LAB-Medellín. Colombia.

Técnicas de registro

El electroencefalograma es una técnica que registra señales eléctricas provenientes primordialmente de la corteza cerebral, siendo capaz de mostrar gráficamente el resultado de la sumatoria de los diferentes potenciales corticales post-sinápticos excitatorios e inhibitorios, los cuales podemos representarlos con mayor o menor definición espacial según la cantidad de electrodos o contactos de recepción que utilicemos, teniendo como premisa que para poder observar un potencial agudo en el electroencefalograma de superficie se necesitan al menos 10 cm de corteza cerebral sincronizados(2). Los campos eléctricos originados en la corteza cerebral tienen dos tipos de componentes vectoriales de acuerdo a su origen anatómico, profundidad y distribución espacial dentro del giro en la superficie cortical denominados componentes radiales y tangenciales. El electroencefalograma de superficie detecta ambos tipos de componentes vectoriales, sin embargo los componentes radiales o perpendiculares al electrodo son más fácilmente visibles ya que son más potentes y por ende de mayor amplitud. Aquellos componentes tangenciales como en el caso de gran parte de los provenientes de la región antero interna o mesial del lóbulo temporal son de menor potencia y amplitud, por tanto más difíciles de observar en el electroencefalograma de superficie.(3) La medición de potenciales tangenciales de origen cortical se logra más fácilmente utilizando una técnica capaz de medir potenciales magnéticos denominada Magneto-electroencefalografía la cual es de menor distribución en nuestro medio debido a sus altos costos, sin embargo se considera que la electroencefalografía y la electromagnetoencefalografía son técnicas complementarias en el análisis de los potenciales eléctricos corticales(4).

En el lóbulo temporal existen una serie de barreras anatómicas propias de la estructura tridimensional, que hacen que la información electroencefalográfica proveniente del mismo pueda variar tanto si esta se origina en la parte lateral o neocortical o en la región medial o interna. El volumen de conducción cerebral entendido como las diferentes estructuras que tiene que vencer una señal hasta ser captada por el electrodo dada la profundidad de origen de los mismos pueden producir potenciales de menor amplitud, los cuales son más difícilmente observados en el electroencefalograma de superficie convencional, y es más fácilmente apreciable por otras técnicas de registro como la magneto electroencefalografía en la cual no tiene importancia el volumen de conducción cerebral detectando pequeños potenciales de campo magnético o dipolos de orientación tangencial.

Adicionalmente a los electrodos establecidos por el método 10-20 se agregan electrodos a nivel temporal lateral anterior (electrodos temporales verdaderos), ubicados entre el canto externo ocular y el conducto auditivo externo a 1 cm por encima del tercio medio entre estos dos puntos. Se utilizan igualmente electrodos zigomáticos ubicados en el tercio medio del arco zigomático en forma bilateral. Otra técnica útil, es utilizar los electrodos A1 y A2 auriculares que usualmente son inactivos por estar en el pabellón auricular en el montaje 10-20, colocándolos inmediatamente anteriores al conducto auditivo externo bilateralmente, donde captan con facilidad potenciales provenientes de la región media lateral del lóbulo temporal. Dentro de las técnicas semi-invasivas se pueden utilizar electrodos esfenoideales introducidos inmediatamente anteriores al tragus de la oreja con una aguja G22 similar a la de punción lumbar y con orientación postero-superior con dirección hacia el agujero oval, este tipo de electrodos se aplican bajo anestesia local en un sitio adecuado para dicho procedimiento(5). Cada vez más en desuso, los electrodos nasofaríngeos se emplean con el propósito de obtener información de los potenciales eléctricos originados a nivel temporal antero-interno(6).

Existe en la actualidad controversia acerca de cuál debe de ser el tipo de montaje mas adecuado y la superioridad de los electrodos semi-invasivos sobre todo el esfenoideal con respecto a los electrodos adicionales de superficie (7). Se considera que la utilización de electrodos esfenoideales puede, en algunos casos seleccionados, aumentar la sensibilidad en la detección de actividad interictal temporal antero interna entre un 5 y 8 % en relación a los pacientes donde solo se ha utilizado el montaje de superficie modificado con electrodos adicionales. En la actualidad se utiliza con frecuencia una variación en la referencia común de los montajes referenciales, utilizando un punto cercano a PZ o el mismo electrodo PZ donde es posible ver con mayor amplitud aquellos potenciales de origen antero interno. Para lo anterior se postula que probablemente el potencial tangencial eléctrico generado en la región antero interna viaja con menos resistencia hasta pz debido al menor volumen de conducción existente en la región inter-hemisférica Figura. 1.

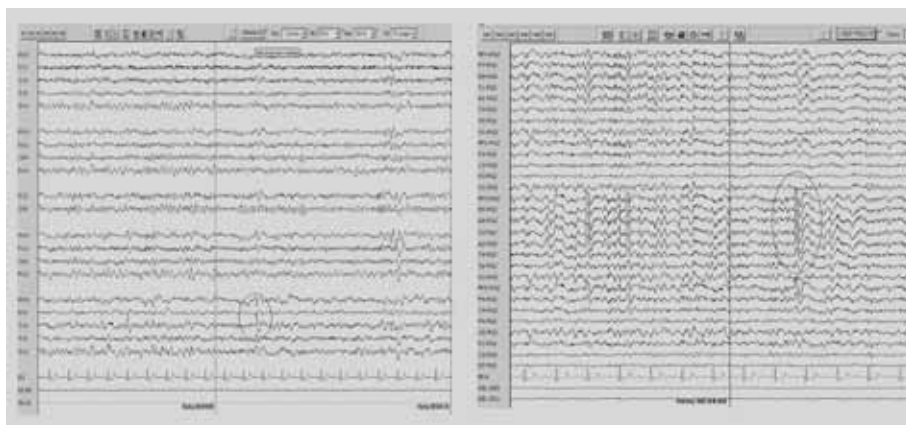


Figura 1. Actividad interictal temporal antero interna derecha sin utilizar electrodos adicionales T1-T2, Zigomáticos y auriculares activos A1-A2. Figura de la derecha. Mismo paciente utilizando electros adicionales zigomáticos (A5, A6), temporales anteriores T1-T2 y Auriculares Activos con referencia central entre Cz y PZ (PG2). Paciente con Esclerosis mesial del hipocampo derecho y crisis parciales complejas temporales congruentes.

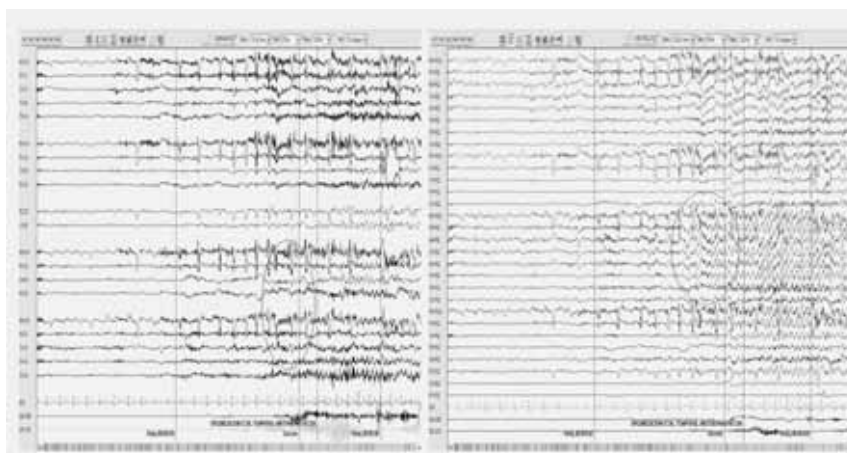


Figura 2. Electroencefalograma Ictal, mismo paciente de la Fig. 1, Figura de la izquierda con montaje bipolar tradicional sin electrodos adicionales. Figura de la derecha, inicio ictal de crisis con montaje con electrodos adicionales y montaje con referencia común central.

Anormalidades interictales en el trazado de superficie en epilepsias del lóbulo temporal

Cuando se hace referencia a los patrones eléctricos interictales se deben considerar al menos dos situaciones especiales, la primera, con la presencia de potenciales eléctricos agudos como variante normal en Epilepsia de lóbulo Temporal y la segunda, relacionada con los hallazgos interictales de este tipo de epilepsias. En primer lugar dentro de las variantes normales susceptibles de confundirse con patrones anormales interictales en epilepsias del lóbulo temporal se encuentran las puntas benignas transitorias del sueño denominadas con su sigla en inglés BETS, las puntas tipo *Wicked* y finalmente la variante psicomotora o actividad rítmica medio temporal, identificada con su sigla en inglés como RMTD⁽¹⁰⁾.

Los BETS son pequeñas puntas muy agudas ubicadas a nivel frontal, temporal anterior y medio durante el sueño superficial y diferenciándose de la actividad imitativa temporal anormal por su amplio campo regional de distribución en los canales del EEG de superficie. Las ondas tipo *Wicked* son de presentación casi exclusiva del adulto y se caracterizan por ser agudas, con forma arqueada. Cuando este tipo de actividad tiene más amplitud, puede confundirse con actividad irritativa potencialmente epileptiforme. La actividad rítmica medio temporal o RMTD es una actividad de ondas agudas usualmente melladas en su parte superior y pueden durar hasta 45 segundos llegando en algunos casos a confundirse con actividad de tipo ictal, pero a diferencia de esta última no presenta ningún tipo de progresión ictal y su terminación se da de manera abrupta, sin acompañarse de alguna sintomatología. Este tipo de patrones o variantes normales del electroencefalograma tienen como característica común el no alterar la estructura y distribución eléctrica del trazado de fondo antes o después de la aparición de las mismas.

Actividad irritativa interictal en el trazado de fondo en las epilepsias del lóbulo temporal

En general podemos decir, que en las epilepsias de lóbulo temporal se genera actividad lenta en los electrodos ubicados en la representación correspondiente al lóbulo temporal⁽¹¹⁾. Usualmente la actividad más frecuente es de tipo theta o delta monomórficas o polimórfica, dependiendo en algunas ocasiones de la presencia de daño estructural subyacente en el tejido. Cuando se observa actividad theta polimorfa de tipo intermitente no continua, denominada en sus siglas en inglés TIRDA, se aumenta la sospecha de un daño estructural con potencial epileptogénico, y usualmente se acompaña de ondas agudas o complejos de punta onda lenta irritativos de igual localización, que con frecuencia se ubican ipsilateral al sitio de inicio ictal por EEG de superficie⁽¹²⁾. A menudo se encuentra actividad irritativa interictal bitemporal, la cual no debe hacer desistir al médico tratante de la posibilidad de lograr una buena respuesta terapéutica con el procedimiento quirúrgico cuando esté indicado.

Hay que tener en cuenta, que diferenciar la actividad interictal proveniente del hipocampo con posterior diseminación a la corteza lateral, de aquella originada exclusivamente en la neocorteza sin componente mesial es complicado desde el punto de vista electroencefalográ-



fico, sin embargo, en algunos casos cuando se utilizan electrodos adicionales como los zigomáticos y los temporales verdaderos estos pueden ayudar a localizar con mayor exactitud el origen mesial mas que neocortical. La presencia de TIRDAs unilaterales en los pacientes con esclerosis hipocampal, comprobada con imagen de resonancia magnética, se ha encontrado en cerca del 90% de los pacientes con epilepsia secundaria a esclerosis mesial del hipocampo (13). Cuando la actividad lenta theta o delta se ubica sobre los electrodos temporales medios o posteriores se debe sospechar un compromiso neocortical más que mesial.

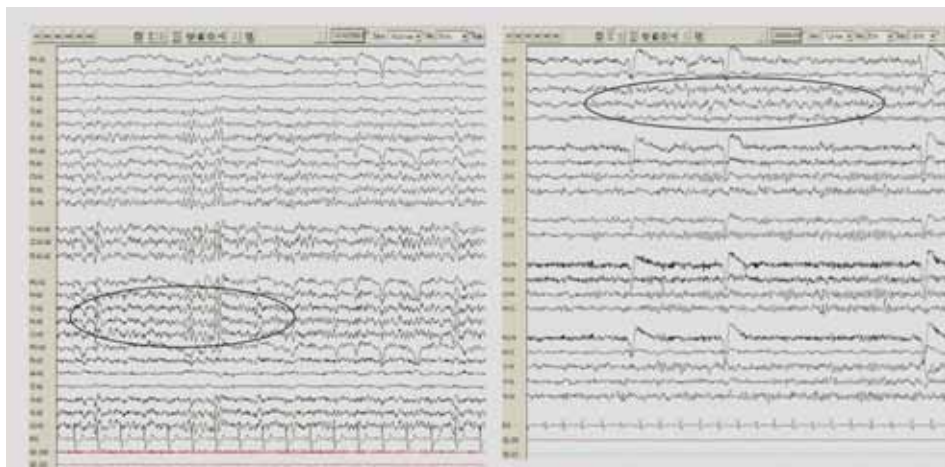


Figura 3. Actividad theta rítmica intermitente temporal derecha tipo TIRDA en paciente con esclerosis mesial temporal derecha. Gráfico de la derecha correspondiente a theta polimorfo continuo temporal medio y posterior izquierdo en paciente con encefalomalasia del giro temporal inferior izquierdo.

Usualmente las anomalías o asimetrías inter hemisféricas en el trazado de fondo no ictal se aprecian más fácilmente durante el sueño debido a la menor cantidad de artefactos de tipo muscular y al favorecimiento en la cantidad de potenciales agudos. Es importante resaltar que en los estadios mas superficiales del sueño la actividad irritativa cortical focal tiende a ampliar su campo eléctrico mostrándose usualmente mas diseminada que durante la vigilia. El sueño REM se puede considerar como un muy buen marcador de la presencia de actividad irritativa interictal focal, ya que durante este estadio usualmente el campo eléctrico irritativo permanece muy delimitado o focal y para algunos autores es de mayor validez en la ubicación del probable sitio de inicio ictal.

Los diferentes potenciales eléctricos corticales de tipo irritativo presentes en las epilepsias del lóbulo temporal pueden de alguna manera diferenciarse según su origen anatómico en dos tipos, teniendo en cuenta que esta separación en ocasiones resulta mas académica que real, ya que la definición espacial del electroencefalograma es muy deficiente y en ocasiones no es posible determinar con claridad si un potencial cortical de tipo irritativo proviene de la región antero-interna o lateral.

La actividad irritativa cortical originada en la región antero interna no es fácilmente observable con el electroencefalograma de superficie y cuando está presente está conformada por

ondas agudas y/o complejos de punta onda lenta. Es usual encontrar campos eléctricos de amplitud media y en ocasiones alta sobre los electrodos temporales anteriores con máxima negatividad de los mismos e inversiones de fase en los montajes bipolares sobre los electrodos temporales anteriores, zigomáticos o temporales verdaderos⁽¹⁴⁾. En ocasiones se utilizan electrodos esfenoidales para tratar de lateralizar la presencia de actividad irritativa de origen antero interna, sin embargo es de anotar que este tipo de electrodos son altamente sensibles para detectarla pero poco específicos, ya que con mucha facilidad son capaces de detectar potenciales eléctricos provenientes de otras regiones aledañas como son la región frontal basal y actividad antero interna del lado opuesto, lo cual puede inducir interpretaciones incorrectas y procedimientos invasivos con electrodos profundos de manera innecesaria⁽¹⁵⁾.

La presencia de actividad irritativa bilateral es frecuente en pacientes con epilepsia temporal antero interna, hasta el 30% de los mismos la presentan durante los trazados prolongados de video telemetría⁽⁵⁾. La presencia de actividad irritativa bilateral con patología imaginológica unilateral no debe de desechar la posibilidad de un tratamiento de tipo quirúrgico. La utilización de montajes y electrodos adicionales o inclusive el uso de técnicas semi-invasivas han disminuido el hallazgo de actividad irritativa bilateral. Aún no existe una respuesta clara en la literatura sobre el número de registros ictales para lateralizar adecuadamente, sin embargo se postula que cuatro crisis o eventos ictales corticales son suficientes cuando el paciente tiene patología claramente definida por imagen y esta es congruente respecto a la lateralidad con el inicio de las crisis; en aquellos casos donde no hay imagen clara se dice que al menos cinco crisis o eventos ictales serían suficientes para definir la lateralidad de las crisis⁽¹⁶⁾.

Existen diversos factores que favorecen la aparición de actividad irritativa a nivel cortical y en especial en el lóbulo temporal como son el análisis de fragmentos de sueño en el electroencefalograma, la hiperventilación y la privación de sueño. En determinados pacientes se debe de indagar la presencia de factores precipitantes de crisis como son el consumo de alcohol, el estrés y el uso de algunos aparatos que producen descargas lumínicas entre otros y de esta forma, realizar un estudio adecuado capaz de inducir cambios corticales interictales apreciables en el electroencefalograma de superficie de rutina y /o durante los estudios de video telemetría prolongados.

En aquellos pacientes en los cuales se desea llevar a cabo un procedimiento de tipo quirúrgico se aconseja obtener trazados de tipo ictal con registro de video ya que a pesar de tener algún tipo de lesión unilateral, se pueden observar zonas de inicio ictal estimadas por electroencefalograma de superficie con localización diferente, incluyendo la región antero interna contralateral, la región frontal basal ipsilateral y la ínsula entre otras.

La presencia de actividad irritativa en las epilepsias neocorticales varía principalmente en su morfología eléctrica, en su localización, amplitud y probablemente, en la mayor presencia de complejos ondas agudas y de punta onda lenta poco rítmicos con theta polimorfo focal de fondo, esto dependiendo de la ubicación espacial de la lesión en el giro y del tipo de componente eléctrico que produzcan. La distribución regional de los potenciales eléctricos irritativos en las epilepsias neocorticales o laterales es usualmente mas extenso, esto varia según el tipo de lesión presentada por el paciente y el tipo de onda irritativa, la cual usualmente es de amplitud media y en ocasiones alta y generalmente tiene mas componentes agudos, pre-



sentados en forma de puntas o complejos de punta onda lenta con un elemento agudo inicial claramente visible, es de anotar que en algunas regiones como el giro temporal superior, donde el vector eléctrico no es radial, podemos tener baja amplitud en los potenciales observados en la superficie en el EEG convencional. La ubicación de los complejos irritativos en las epilepsias temporales es usualmente más posterior que en las epilepsias antero internas, teniendo en cuenta que para poder hacer esta diferenciación es estrictamente necesario contar con electrodos temporales verdaderos y zigomáticos para demostrar la ausencia de actividad irritativa sobre estos o ver la menor potencia y consiguiente menor amplitud en los mismos. Con frecuencia se encuentran complejos agudos con puntos de máxima negatividad y su consecuente inversión de fase sobre las regiones temporales más posteriores. Se ha descrito igualmente la presencia de ocasionales bisincronismos de máxima amplitud anterior, para lo cual aún no existe una clara respuesta en la literatura ⁽¹⁷⁾. En los pacientes donde la distribución regional del componente eléctrico se disemina con facilidad hacia las regiones parietales se debe de pensar en la posibilidad de una epilepsia neocortical más que mesial.

Potenciales eléctricos con progresión ictal en las epilepsias del lóbulo temporal

Existen algunas características comunes en los patrones de progresión ictal en las epilepsias de lóbulo temporal. Como requisito, esta actividad debe manifestarse de manera temprana en los electrodos que corresponden a la representación de la superficie correspondiente al lóbulo temporal, es decir, si es una actividad proveniente de la región temporal anterior sea esta del polo temporal, lateral anterior o mesial se observará cambio de potencial en los electrodos zigomáticos, temporales verdaderos (T1 o T2), temporales anteriores del sistema 10-20 (F8 o F7, A1 o A2 activos). No es raro observar estos potenciales expresados en los electrodos correspondientes al lóbulo frontal FP1 y FP2, sin embargo, una característica para diferenciar la actividad proveniente del lóbulo frontal es la frecuencia, la cual es superior usualmente a 10 Hz en promedio y la morfología usualmente conformada por puntas agudas (inferiores a 70 ms de duración) en contraposición a la frecuencia theta entre 4 a 7 Hz en forma triangular o sinusoidal proveniente de la región temporal, sin embargo, pueden existir excepciones dependiente de la patología existente⁽¹⁸⁾. Otra característica bastante específica en las epilepsias del lóbulo temporal es la menor cantidad de artefacto muscular y el inicio más escalonado de la diseminación de la actividad eléctrica, en contraposición a las epilepsias del lóbulo frontal donde los potenciales eléctricos inician de manera súbita contaminados por mucho artefacto muscular y con una gran sincronización bi-hemisférica anterior, lo cual dificulta o hace casi imposible determinar la zona de inicio ictal del potencial por EEG de superficie, situación que no es la regla en general en las epilepsias temporales sobre todo las de inicio eléctrico antero interno.

Resulta más adecuado hablar de patrones de progresión ictal por electroencefalograma de superficie en las epilepsias del lóbulo temporal que de zona de inicio ictal, ya que se ha demostrado por múltiples estudios que el potencial de inicio ictal que observamos en el trazado electroencefalográfico de superficie es de aparición muy tardía, esto demostrado por estudios con electrodos invasivos y trazado electroencefalográfico de superficie concomitantes⁽¹⁹⁾. La

manifestación más usual y temprana en los potenciales electroencefalográficos de superficie una vez se ha iniciado la progresión ictal en los electrodos profundos hipocampales está dada por la disminución de la amplitud de la actividad cortical en los electrodos de superficie temporales, este electrodecremento ictal o patrón inicial ictal de superficie puede durar entre 1 y 5 segundos⁽²⁰⁾. Un segundo patrón encontrado a la inspección visual corresponde a desorganización eléctrica de la actividad cortical de fondo en el lóbulo temporal, la cual puede en ocasiones preceder al electrodecremento ictal. En ocasiones se observa un patrón de progresión ictal en la crisis usualmente de origen antero interno, el cual corresponde a la presencia de electrodecremento con posterior aparición de actividad theta monomorfa idéntica a la etapa de progresión del patrón ictal propiamente dicho, pero detención del mismo en ocasiones con algo de lentificación y disminución del voltaje post potencial y reaparición de la actividad theta en varias ocasiones hasta arrancar la progresión ictal theta monomorfa temporal anterior propiamente dicha, el anterior patrón se ha denominado patrón de inicio-parada o *start-stop* en su traducción en inglés. Cuando no se observa detención de la progresión ictal posterior al electrodecremento si este está presente se observa el patrón clásicamente descrito como de progresión ictal en epilepsias del lóbulo temporal usualmente de origen antero interno, este es el patrón sinusoidal theta monomorfo entre 5 a 10 Hz o un patrón mas lento de actividad theta desorganizada entre 2 a 5 Hz (18). En ocasiones se describen progresiones ictales a menor frecuencia pero guardando la morfología sinusoidal o triangular de los potenciales provenientes de la región antero interna, donde como observación personal no se visualiza el potencial agudo inicial de punta lenta, solo expresándose neocorticalmente el potencial lento sinusoidal como onda aguda de base más o menos amplia. Esta observación ha sido validada por diversos autores con electrodos hipocampales profundos, donde durante esta etapa de progresión neocortical hay un aumento importante de la frecuencia de descarga de complejos de punta onda lenta en el hipocampo comprometido en ocasiones sin ninguna manifestación motora o de lenguaje en el paciente Figura. 4. En algunos pacientes se pueden presentar problemas con la lateralización de la actividad eléctrica ictal a nivel temporal, la cual cuando el hipocampo se encuentra severamente deteriorado puede dar la falsa impresión de presentarse tanto el inicio ictal como la progresión ictal en el lado opuesto al verdadero origen del mismo⁽²¹⁾.

Una vez determinado el inicio ictal y la progresión ictal por electroencefalograma de superficie, se debe de analizar los diferentes patrones de diseminación ictal en las epilepsias del lóbulo temporal. Se observa que la diseminación ictal en las epilepsias de origen antero interno está más delimitada, permaneciendo con compromiso focal en ocasiones hasta por espacio de 45 segundos de tal manera que la progresión ictal propiamente dicha se estructura en los electrodos zigomáticos, temporales verdaderos, temporales anteriores y auriculares activos como se describió en las técnicas de registro. Usualmente se observa un patrón de diseminación espacial que compromete la región frontal y progresa hacia la línea media, Esta actividad marca el compromiso frontal medial y la posterior generalización secundaria motora de la crisis.

En las epilepsias neocorticales, el patrón de inicio ictal, propagación inicial, propagación propiamente establecida y diseminación ictal varía de la siguiente manera. Durante la etapa inicial el electrodecremento de la actividad ictal no es frecuente, es más usual observar una



desorganización eléctrica temporal media o posterior la cual se presenta como actividad theta entremezclada con complejos agudos y complejos de punta onda lenta de amplitud variable. Durante la etapa de propagación inicial de la crisis se puede observar aunque con menos frecuencia la actividad theta sinusoidal o triangular monomorfa inicial, la cual usualmente en este tipo de epilepsias se expresa más en los electrodos temporales medios y posteriores T3 y T5 con diseminación en muchas ocasiones a la región parietal baja P3 o P4. En la etapa de propagación de la crisis eléctrica neocortical, la diseminación se hace mas fácilmente hacia las regiones temporales posteriores, parietales bajas y rápidamente puede observarse un compromiso contra lateral en los electrodos frontales centrales o parietales y región temporal posterior contra lateral, fenómeno eléctrico que no es tan frecuente en la epilepsia temporales antero internas durante el inicio de la actividad ictal.

Finalmente pasada la progresión ictal propiamente dicha, a diferencia de otras regiones corticales cerebrales, en el lóbulo temporal se prolonga en ocasiones durando más de 1 minuto, extendiéndose hasta por 3 minutos, se observa una etapa electrodecremental sobretodo en la frecuencia de las descargas mas que en amplitud, dada por la presencia de complejos de poli-punta onda lenta que disminuyen paulatinamente en frecuencia hasta suprimirse en su totalidad, dejando según el tipo de progresión ictal previo, un enlentecimiento global o mas frecuente focal del trazado en la región temporal. Esta actividad lenta focal temporal anterior delimitada es mas usual en las epilepsias de origen antero interno que en las neocorticales, donde, dado el patrón mas extenso de diseminación podemos ver lentificaciones en la frecuencia delta mas difusas e incluso comprometiendo la región temporal contralateral, fenómeno que se observa en las epilepsias mesiales cuando estas presentan diseminación temporal anterior al lado opuesto con estructuración de progresión ictal temporal anterior bilateral⁽²³⁾. Los hallazgos de lentificación post ictal previamente descritos toman mas preponderancia cuando el paciente presenta crisis parciales complejas sin generalización secundaria.

La lentificación post ictal en las epilepsias del lóbulo temporal se considera de gran importancia, Se describe que hasta el 96% de los pacientes que presentan lentificación post-crítica descrita como delta focal con esclerosis hipocampal ipsilateral están libres de crisis a los dos años posterior a la cirugía de epilepsia⁽²³⁾.

En las epilepsias neocorticales la lentificación post ictal está también presente y toma mayor utilidad cuando el paciente presenta crisis sin generalización secundaria y sin mucha actividad motora que produzca artefacto muscular.

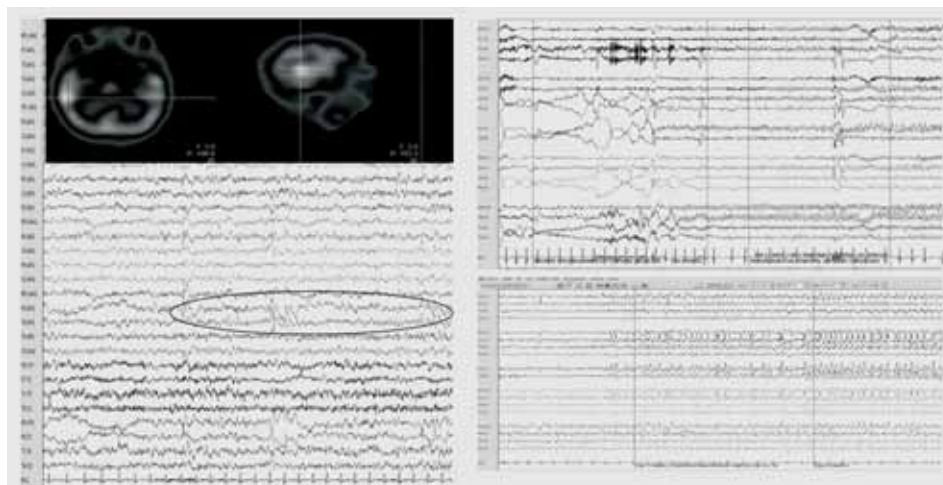


Figura 4. Paciente con epilepsia neocortical temporal derecha. Gráfico de la izquierda con actividad interictal de ondas agudas sobre theta polimorfo sin ritmicidad, SPECT ictal en la parte superior. Gráfico de la derecha superior inicio ictal con complejos de punta onda lenta a 8 Hz de morfología no claramente sinusoidal. Gráfico de la derecha inferior donde se evidencia patrón de diseminación típico neocortical con compromiso parietal y frontal central y rápida diseminación al lado opuesto.

Anotaciones sobre la utilidad de los trazados intracerebrales y aportes para el análisis del electroencefalograma de superficie en epilepsia del lóbulo temporal

Los trazados obtenidos a partir de registros intracerebrales en epilepsias del lóbulo temporal tienen indicación en dos escenarios diferentes, en aquellos pacientes con sospecha de epilepsia antero interna con o sin lesión, donde los trazados de superficie no lograron lateralizar el inicio ictal de manera clara o cuando no hay concordancia entre los hallazgos de una imagen de óptima calidad, la semiología y el electroencefalograma con o sin video⁽²⁴⁾. Otra indicación de los mismos está dada en aquellos paciente con tumores de origen neuronal como el DNET y el ganglioglioma donde se ha demostrado con frecuencia que la zona de inicio ictal puede estar ubicada en las cercanías de la lesión estructural⁽²⁵⁾. En ocasiones se puede realizar imágenes de tipo funcional-metabólico para orientar la decisión quirúrgica en un paciente candidato a cirugía de epilepsia sin necesidad de posicionar electrodos invasivos.

Las enseñanzas que ha dejado los electrodos invasivos con respecto a la interpretación de los trazados electroencefalográficos de superficie gira en torno principalmente a la discordancia temporal respecto al inicio de la actividad ictal en el hipocampo comprometido y la ausencia de alteraciones en los potenciales eléctricos registrados en la superficie provenientes de la neocorteza temporal lateral, solo se ha demostrado que el electroencefalograma de superficie presenta cambios en sus potenciales de superficie en el momento en que la actividad ictal intracerebral se observa en la región basal del hipocampo comprometiendo el



giro parahipocampal y diseminándose en ese momento a la región neocortical basal y lateral anterior del lóbulo temporal, y manifestada en el electroencefalograma de superficie como la actividad sinusoidal theta entre 5 a 9 Hz en los electrodos temporales anteriores (19) .

El tipo de potencial eléctrico usualmente observado en las lesiones epileptogénicas neocorticales es diferente según la patología presentada por la paciente. Teniendo en cuenta que en algunos tipos de lesiones como son la displasias corticales, donde la zona de inicio ictal coincide con la zona lesional, la actividad con progresión ictal observada en los electrodos de intralesionales se observa a muy altas frecuencias tipo LAFA (low amplitud frequency activity) , la cual debido al problema de volumen de conducción cerebral hace que probablemente esta actividad aparezca mas lenta en el trazado de superficie.

En ocasiones es factible observar actividad temporal de origen antero interno en los trazados de superficie sin compromiso eléctrico o clínico a nivel neocortical lateral medio o posterior, como es el caso del paciente en estado epiléptico límbico como el mostrado en la figura 4. La actividad eléctrica en los electrodos temporales anteriores obedece al resultado de la resonancia de los potenciales eléctricos de origen mesial con sincronización rítmica continua sobre la neocorteza temporal antero interna.

Bibliografía

- 1 Bartolomei F, Wendling F, Vignal JP, Kochen S, Bellanger JJ, Badier JM, Le Bouquin-Jeannes R, Chauvel P. (1999) Seizures of temporal lobe epilepsy: identification of subtypes by coherence analysis using stereo-electro-encephalography. *Clin Neurophysiol* 110:1741–1754.
- 2 Sundaram M, Sadler RM, Young GB, Pillay N. EEG in epilepsy: current perspectives. *Can J Neurol Sci*. 1999;26:255-62.
- 3 bou-Khalil B, Andermann E, Andermann F, Olivier A, Quesney LF. *Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. Epilepsia* 1993; 34: 878–83.
- 4 arba C, Barbati G, Minotti L, Hoffmann D, Kahane P. (2007) Ictal clinical and scalp-EEG findings differentiating temporal lobe epilepsies from temporal ‘plus’ epilepsies. *Brain* 130:1957–1967.
- 5 Sadler M, Desbiens R. Scalp EEG in temporal lobe epilepsy surgery. *Can J Neurol Sci*. 2000;27:1:22-8. Ebersole JS, Ebersole SM. Combining MEG and EEG source modeling in epilepsy evaluations. *J Clin Neurophysiol*. 2010 Dec;27(6):360-71.
- 6 Ebersole JS, Ebersole SM. Combining MEG and EEG source modeling in epilepsy evaluations. *J Clin Neurophysiol*. 2010 Dec;27(6):360-71.
- 7 Kanner AM, Ramirez L, Jones JC. The utility of placing sphenoidal electrodes under the foramen ovale with fluoroscopic guidance. *J Clin Neurophysiol*. 1995;12:72-81.
- 8 Sperling MR, Engel J. EEG from the temporal lobes: a comparison of ear, anterior temporal, and nasopharyngeal electrodes. *Ann Neurol*. 1985;17:510-3.
- 9 Binnie CD, Marston D, Polkey CE, et al. Distribution of temporal spikes in relation to the sphenoidal electrode. *Electroencephalography Clin Neurophysiol*. 1989;73:403-9.
- 10 Santoshkumar B, Chong JJ, Blume WT, et al. Prevalence of benign epileptiform variants. *Clin Neurophysiol*. 2009;20:856-61.
- 11 Koutroumanidis M, Martin-Miguel C, Hennessy MJ, et al. Interictal temporal delta activity in temporal lobe epilepsy: correlations with pathology and outcome. *Epilepsia*. 2004;45(11):11351-67.

- 12 Geyer JD, Bilir E, Faught RE, Kuzniecky R, Gilliam F. Significance of interictal temporal lobe delta activity for localization of the primary epileptogenic region. *Neurology*. 1999;52:202-5.
- 13 Gambardella A, Gotman J, Cendes F, Andermann F. Focal intermittent delta activity in patients with mesiotemporal atrophy: a reliable marker of the epileptogenic focus. *Epilepsia*. 1995;36:122-9.
- 14 Klass D. Electroencephalographic manifestations of complex partial seizures. In: Penry JK, Daly DD, editors. *Advances in neurology*. New York: Raven Press; 1975. p. 113-40.
- 15 Marks DA, Kratz A, Booke J, et al. Comparison and correlation of surface and sphenoidal electrodes with simultaneous intracranial recording: an interictal study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;82:23-9.
- 16 Blum D. Prevalence of bilateral partial seizure foci and implications for electroencephalographic telemetry monitoring and epilepsy surgery. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;91: 329-36.
- 17 Sadler RM, Blume WT. Significance of bisynchronous spike-waves in patients with temporal lobe spikes. *Epilepsia*. 1989;30: 143-6.
- 18 Ebersole JS, Pacia SV. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. *Epilepsia*. 1996;37(4):386-99.
- 19 Pacia SV, Ebersole JS. Intracranial EEG substrates of scalp ictal patterns from temporal lobe foci. *Epilepsia*. 1997;38:642-54.
- 20 Lieb JP, Walsh GO, Babb TL, et al. A comparison of EEG seizure patterns recorded with surface and depth electrodes in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1976;17:137-60.
- 21 Vossler DG, Kraemer DL, Haltiner AM, et al. Intracranial EEG in temporal lobe epilepsy: location of seizure onset relates to degree of hippocampal pathology. *Epilepsia*. 2004;45(5): 497-503.
- 22 Williamson PD, French JA, Thadani VM. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol*. 1993;34: 781-7.
- 23 Walczak T, Radtke R, Lewis D. Accuracy and interobserver reliability of scalp ictal EEG. *Neurology*. 1992;42:2279-85.
- 24 Dubeau F, McLachlan RS. Invasive electrographic recording techniques in temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 2000;27 (1):29-34.
- 25 Pacia SV, Ebersole JS. Intracranial EEG substrates of scalp ictal patterns from Temporal lobe foci. *Epilepsia*. 1997;38:642-54.

Capítulo 14

Monitoreo electroencefalográfico invasivo en epilepsia refractaria a tratamiento médico

Hans Carmona Villada¹

El monitoreo electroencefalográfico invasivo juega un rol crítico en la evaluación de pacientes con epilepsia parcial refractaria médicamente o epilepsia relacionada a localización (1). Los electrodos intracraneales son en el presente el método de referencia para delinear el tejido epileptogénico que puede ser considerado como la región del cerebro donde inicia las descargas eléctricas anormales que al propagarse producen el patrón clínico de la crisis (2,3). Desde una perspectiva quirúrgica esta puede ser considerada la región de tejido que debe ser removido para aminorar o controlar la actividad epiléptica. La decisión de utilizarlos, parte de una evaluación exhaustiva de los estudios no invasivos y de una junta multidisciplinaria donde se define la planeación quirúrgica.

Introducción – justificación de los estudios invasivos

La electroencefalografía(EEG) es el método más específico para definir la corteza epileptogénica. Su sensibilidad y especificidad depende de varios factores tales como la edad, localización de los electrodos con relación a la corteza alterada y métodos de activación. La videotelemetría (VEEG) ictal se considera el examen más importante para localizar la zona epileptogénica (4). Un análisis cuidadoso de los primeros signos y síntomas clínicos de

¹ Neurocirugía Funcional y Estereotáxica Universidad de Freiburg, Alemania, Neurocentro Instituto de Epilepsia y Parkinson del Eje Cafetero, Profesor Asistente Facultad de Ciencias de la Salud Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira. Colombia.

una crisis y de su evolución sintomática puede proveer pistas para su localización. Aunque el registro electroencefalográfico de superficie provee la mejor vista global de la actividad eléctrica cerebral y lateraliza el origen de las crisis, los registros invasivos son usados en candidatos a cirugía de epilepsia en quienes la zona epileptogénica no puede ser localizada con los métodos no invasivos, hay incongruencia en los resultados o es adyacente a zonas elocuentes corticales.

Dependiendo de la edad y la epileptogenicidad, las descargas epileptiformes ocurren en más del 98% de los pacientes con epilepsia (5).

La localización precisa de las descargas epileptiformes es crucial para la localización de la zona epileptogénica, particularmente en pacientes considerados para cirugía resectiva de epilepsia (6).

El electroencefalograma con frecuencia no presentan descargas epileptiformes interictales en el 17.8% de pacientes con lesiones frontales y en un 46.7% de las centrales comparado con el 4.2% en lesiones temporales y 7.0% en las parieto-occipitales ($p < 0.01\%$). A nivel temporal, se aprecian con más frecuencia, cuando la zona epileptogénica es amplia y compromete o se origina en la neocorteza (lateral) temporal, y a menudo se encuentran pacientes con actividad interictal independiente en ambos lóbulos temporales. Las descargas interictales pueden restringirse exclusivamente al lóbulo lesionado en el 45.6% de epilepsias temporales, 31.3% de las centrales, 25% de las frontales y solo el 5% de las parieto-occipitales ($p < 0.01\%$) (7).

Así mismo, los cambios electroencefalográficos ictales en el lóbulo comprometido ocurrieron más comúnmente en el temporal (58%), frontal (43.8%), central (42.1%) y parieto-occipital (28.9%) respectivamente ($p < 0.05\%$) (7)..

La presencia y localización de descargas epileptiformes interictales e ictales en pacientes con lesiones claramente definidas en la resonancia nuclear magnética, difiere dependiente del lóbulo cerebral comprometido. La mayor congruencia se observa en el lóbulo temporal y la menor, a nivel parieto-occipital. Igualmente, son útiles las poliespigas regionales o locales en epilepsia extratemporal, presentándose principalmente en pacientes con malformaciones corticales (7).

Los registros ictales electroencefalográficos en VEEG de superficie tienen una tasa del 72% de diagnóstico correcto, siendo mayor en epilepsia del lóbulo temporal que en la extratemporal. La lateralización fue observada en el 57% de las crisis, especialmente en las epilepsias de localización temporal mesial, frontal lateral y parietal (8).

Un estudio realizado por Foldvary y colaboradores encontró que 2/3 de las crisis fueron localizadas, 22% generalizadas, 4% lateralizadas y que un 6% de ellas fueron incorrectamente localizadas. La localización y lateralización fue incorrecta, en el 28% de las crisis occipitales y en un 16% de las crisis parietales (8).

Esto se debe a ciertos factores limitantes de la electroencefalografía extracraneal, como la disminución del voltaje de la señal por atenuación de la señal cuando pasa a través de los tejidos y especialmente el cráneo y a que las zonas epileptogénicas localizadas en estructuras mesiales o basales del cerebro o en la profundidad de algún surco, no son fácilmente visualizadas por estar lejos del área cortical adyacente al electrodo.



Registros electroencefalográficos invasivos

En la mayoría de pacientes remitidos a un centro de cirugía de epilepsia, los métodos no invasivos son suficientes para su evaluación antes de la resección quirúrgica (9). Las técnicas multimodales de resonancia nuclear magnética (RNM) de alta resolución han hecho posible ofrecer cirugía a un mayor número de pacientes después de solo estudios no-invasivos (10).

El primer monitoreo electroencefalográfico invasivo, fue realizado por el Dr. Penfield en el Instituto Neurológico de Montreal en 1939, implantando electrodos epidurales bitemporales (figura 1) y monitorizando el paciente durante tres días hasta obtener suficientes datos para definir la cirugía, luego se realizó estimulación cortical y electrocorticografía intraoperatoria (11).

Los métodos invasivos se utilizan en un 15-25% de pacientes adultos y en un 25 – 40% de pacientes pediátricos (12,13), cuando los estudios no invasivos no han permitido una adecuada localización de la zona epileptogénica o cuando la zona epileptogénica es anatómicamente muy cercana a corteza elocuente (14). Son más utilizados en pacientes pediátricos, debido a su mayor posibilidad de padecer epilepsia neocortical y a las dificultades inherentes para la localización con métodos no invasivos en este grupo etario (15,16).

Si es así, el registro electroencefalográfico invasivo se debe realizar cuando se cumplen los siguientes criterios (4):

1. Existe una clara hipótesis de la zona epileptogénica.
2. La hipótesis puede ser probada con los electrodos escogidos.
3. La zona epileptogénica sospechada es potencialmente resecable.
4. Hay bajo riesgo de posibles complicaciones.

Los electrodos invasivos y semi-invasivos son ilustrados en la figura 2.

Ventajas de los electrodos invasivos

Los electrodos invasivos tienen varias ventajas que justifican su uso. La razón señal – ruido es considerablemente mejor con electroencefalografía invasiva que de superficie. Una derivación de EEG invasiva puede mostrar un patrón de crisis mientras todavía el de superficie no registra alteraciones. Es característico una descarga rápida de alta frecuencia y baja amplitud en el rango *beta* y *gamma*, a menudo precedido por cambios en la actividad pre-ictal, de actividad isoelectrica, espigas repetitivas y/o actividad de onda lenta en la misma región y seguido o no por mas actividad clónica. Sin embargo, también existen otros patrones de descarga ictal (17,18).

Los artefactos electromiográficos de actividad muscular o movimiento balístico pueden alterar el registro de superficie, en el EEG invasivo son considerablemente reducidos. Un registro invasivo permitirá el mapeo cerebral mediante la estimulación eléctrica cerebral de la corteza, para ubicar zonas elocuentes y determinar su relación con el área a resecar (19).

Después de implantar y confirmar la ubicación de los electrodos intracraneanos (figura 3, 4 y 5), realizar el VEEG prolongado con electrodos invasivos y realizar la estimulación cortical

que define la elocuencia del cerebro adyacente, un mapa de la malla es construido el cual se constituye en la hoja de ruta de la segunda cirugía (figura 6 y 7). Una vez se abre nuevamente la incisión quirúrgica y por la misma vía previamente utilizada, la grilla es expuesta y la región epileptogénica es definida, aislada y reseada mientras el tejido adyacente es protegido (figura 8). Ocasionalmente, técnicas alternativas como la transección subpial múltiple o la aspiración subpial son utilizadas, si la zona epileptogénica es identificada como elocuente (1).

Situaciones clínicas que ameritan el uso de electrodos invasivos

La realización de estudios electroencefalográficos invasivos debe considerarse en las siguientes condiciones:

- a) Epilepsia unitemporal vs. bitemporal.
- b) Epilepsia temporal unilateral versus extratemporal unilateral.
- c) Epilepsia extratemporal unilateral versus bifocal/multifocal.
- d) Zona epileptogénica cerca de corteza elocuente.

a). Epilepsia unilateral versus bitemporal:

En el 77% de los casos de los pacientes es posible demostrar actividad temporal unilateral. Casi un tercio de estos pacientes alcanzan libertad de crisis después de una resección de lóbulo temporal unilateral. En otro tercio de los pacientes, el estudio invasivo demuestra un origen extratemporal de las crisis, hallazgo consistente en varios estudios (20,21).

Las descargas epileptiformes interictales contralaterales al lóbulo donde los patrones epileptícos fueron registrados, redujeron la posibilidad de libertad de crisis después de la resección, pero estos no son en si mismos una indicación para diagnóstico invasivo cuando los otros hallazgos no-invasivos (RNM, EEG ictal, hallazgos neuropsicológicos, PET-FDG, SPECT ictal) son consistentes con epilepsia unitemporal (22).

b). Epilepsia temporal versus extratemporal o temporal-plus unilateral:

Otra situación que requiere con frecuencia la evaluación invasiva prequirúrgica es la identificación del hemisferio en el cual se origina el patrón de crisis. El lóbulo frontal y temporal son las regiones más comunes para ser evaluadas. Determinar la zona epileptogénica es más difícil cuando no hay lesión en la RMN que sirvan de base para la ubicación de los electrodos invasivos (23).

El desarrollo de nuevas técnicas de imagen como el PET y el SPECT, ha limitado el uso de los registros invasivos. Estas técnicas pueden ser útiles en la planeación de una correcta colocación de los electrodos invasivos, sin embargo, se debe tener cautela en el análisis de la información brindada por estos métodos imagenológicos debido a que pueden ser engañosas y mostrar efectos a distancia de la propagación rápida de actividad epileptíca de origen



distante. En algunos casos, el número de electrodos invasivos pueden ser reducidos y por lo tanto los riesgos de complicaciones asociados a la implantación (24,25).

En ocasiones la actividad ictal registrada puede ayudar a definir el inicio en un lóbulo con propagación rápida a otro lóbulo adyacente, generando una sintomatología o tipo de crisis relacionada a la propagación, más que de su zona marcapaso o de inicio ictal.

c). Epilepsia unilateral extratemporal versus bifocal o multifocal:

Los procedimientos diagnósticos invasivos son más complejos cuando el hemisferio contralateral tiene que ser también investigado. Preguntas que con frecuencia requieren respuesta son, si la zona epileptogénica esta localizada en región frontal o temporal en uni o bilateralmente o el verdadero origen de actividad observada, es en electrodos parasagitales y de línea media en el registro de superficie. (4).

Un paciente es un buen candidato para cirugía de epilepsia, sólo si una zona epileptogénica puede ser identificada en un hemisferio (aún cuando el foco esta en más de un lóbulo). Pacientes con zonas epileptogénicas en ambos hemisferios se beneficiaran más de un abordaje paliativo como la callosotomía o un estimulador de nervio vago.

d). Zona epileptogénica cerca de corteza elocuente:

Los electrodos subdurales son el método de selección cuando la corteza elocuente debe ser claramente separada de la zona epileptogénica, definiendo un foco frontal o parietal en relación a áreas sensoriomotoras rolándicas, o un foco temporal lateral izquierdo en relación a área de Wernicke del lenguaje, o un foco mesial frontal o parietal en relación al área motora suplementaria y el área motora primaria de la pierna (26). La malla subdural permite la realización de mapeo cerebral mediante estimulación cortical de las zonas elocuentes a respetar.

Aunque esta información también puede ser demostrada con la estimulación cortical directa intraoperatoria con el paciente despierto. En un gran porcentaje de pacientes es ideal obtener la información de la actividad ictal registrada planeando la cirugía de epilepsia en dos tiempos, En contraste, cuando se realiza la cirugía en un solo tiempo empleando electrocorticografía implica una restricción a unas pocas horas de la evaluación evaluando solo la actividad interictal y produciendo stress adicional para el paciente por estar despierto sin poder moverse (26).

Tipo de electrodos invasivos

La decisión sobre cual tipo de electrodos usar, depende de la región cerebral a evaluar, de la pregunta a responder, de la experiencia y la práctica común en los diferentes centros de epilepsia (figura 9 y 10). El trabajo en equipo y la coordinación entre el epileptólogo y el neurocirujano de epilepsia son esenciales (1). El epileptólogo determina la extensión optima a cubrir basado en los estudios de localización no invasiva, hace recomendaciones sobre que electrodos deberán ser usados. El neurocirujano funcional en epilepsia refina y adapta esas recomendaciones teniendo en cuenta la seguridad y confiabilidad basado en el entrenamien-

to, experiencia quirúrgica previa o hallazgos anatómicos intraoperatorios tales como drenaje venoso o áreas focales de adhesión y aracnoiditis. (1).

Los electrodos se clasifican según su utilización y ubicación en:

1). Para evaluación crónica:

a) Electrodo semi-invasivos: Dentro de este grupo están,

i) Electrodo Esfenoidales: Busca captar la actividad eléctrica cerebral de las estructuras mesiales del lóbulo temporal (uncus, hipocampo y giro parahipocampal). El propósito es ubicar un electrodo adyacente al foramen oval, el cual es una ventana anatómica del cráneo, justo debajo de estas estructuras (figura 11 y 12). Fueron utilizados por primera vez en los años 50, por el Dr. Jasper, y se utilizan de rutina en el monitoreo crónico electroencefalográfico (VEEG) desde los años 70.

Su utilización mejora la detección de espigas interictales en términos de amplitud de la espiga, que va entre 20 y un 75% mayor comparado a la actividad observada en el electrodo de superficie (27) y en la frecuencia observando las espigas más a menudo que solo en el estudio convencional sistema 10-20 (28,29). Así mismo, facilita la detección de actividad ictal (30), identifica su inicio temprano en proporciones que oscilan entre 20 – 70% (31) y favorece la diferenciación entre inicio ictal mesial o lateral en el lóbulo temporal (32).

Frecuentemente se utiliza guía fluoroscópica o tomográfica para mejorar su ubicación e implantación cercano al foramen oval (33,34).

ii) Electrodo epidurales: Es un método menos invasivo para localizar el foco epileptogénico. Ellos son colocados sobre la duramadre a través de pequeñas trepanotomías. Típicamente son electrodos en forma de hongo llamados *pegs*. Algunos centros usan cintillas con varios electrodos que son insertados epiduralmente a través de un orificio de trepano y permiten evaluar áreas mesiales y basales (Figura 2). Los electrodos en hongo requieren un orificio por cada electrodo y han sido usados para cubrir grandes áreas de la convexidad, pero la corteza mesial y basal no pueden ser evaluadas. Su empleo ha disminuido progresivamente desde el advenimiento de las neuroimágenes funcionales como el PET y el SPECT ictal y el desarrollo de nuevas técnicas de resonancia magnética (35). Su desventaja reside en la imposibilidad de ser utilizados para estimulación eléctrica cortical, la razón señal-ruido no es tan favorable como la de los electrodos subdurales, hay riesgo de infección y formación de hematomas epidurales.

iii) Electrodo de foramen oval: Estos electrodos descansan en la cisterna *ambiens* y captan la actividad eléctrica del giro parahipocampal y áreas circunvecinas (figura 13). Se uso se inició como alternativa a los electrodos profundos intraparenquimatosos mesiotemporales bilaterales (36,37). El método de implantación sigue la misma técnica empleada para el bloqueo del ganglio estrellado en pacientes con neuralgia del trigémino. Son útiles para ayudar en la identificación de la lateralización de la epilepsia del lóbulo temporal (38). En epilepsias extratemporales pueden



ser beneficiosos para documentar la propagación al lóbulo temporal. Sus riesgos y complicaciones son bajas, aún en paciente previamente operados.

b) ElectrodoS invasivos subdurales.

Las mallas o cintillas se implantan a través de craneostomías o pequeños orificios en el cráneo en el espacio subdural, el objetivo es evaluar la superficie basal, mesial y lateral de corteza temporal. Se pueden también ubicar en la superficie interhemisférica. Las mallas por su tamaño y forma requieren la realización de una craneotomía amplia para ubicarlas en posición adecuada sobre la convexidad del cerebro (Figura 3). Los electrodos son empujados por debajo de la craneotomía suavemente administrando un lavado continuo con lactato de ringer para cubrir las áreas que deben ser evaluadas.

Estos electrodos son de gran valor en la evaluación debido a que es posible examinar amplias áreas corticales conectadas y realizar un mapeo exacto de las funciones corticales (fig. 7). Se usan rutinariamente en pacientes con RNM no-lesional o en displasias corticales focales para determinar la extensión de la resección.

Su desventaja, es que no es cubierta la corteza en la profundidad de los surcos, apreciándose solo su propagación y que registran únicamente la propagación de la actividad eléctrica, si la malla no esta ubicada sobre el área de inicio de las crisis (4).

En casos de pacientes con epilepsia secundaria a trauma, hemorragias o infecciones, la implantación de la malla puede ser difícil o imposible debido a adherencias en la duramadre y la corteza.

c) ElectrodoS invasivos profundos o intraparenquimatosos.

Los electrodos profundos son implantados en forma estereotaxica, esta técnica ha incrementado en forma considerable su precisión y seguridad mediante la adquisición de coordenadas tridimensionales de neuroimagenes (TAC o RNM). La ubicación final puede ser determinada dentro del rango de unos pocos milímetros. Las trayectorias de entrada en el cráneo hasta el blanco se seleccionan evitando el daño de estructuras cerebrales importantes o vasos sanguíneos. Son más frecuentemente usados en el lóbulo temporal implantándose desde la cara lateral hasta las estructuras mesiales en forma transversal o empleando una trayectoria sagital entrando occipital y dirigido hacia estructuras mesiales temporales (fig. 14), facilitando la distinción entre actividad temporal lateral y mesial o identificar patrones de propagación parieto-occipital (4,39).

También son utilizadas en pequeñas lesiones epileptogénicas profundas como heterotopías, esclerosis tuberosas, hamartomas hipotalámicos u otros trastornos de la migración neuronal bien localizados o circunscritos, cuando se desea aclarar cual es su participación en la semiología de las crisis y planear un tratamiento quirúrgico definitivo.

Las áreas frontales basales, las frontoparietales mesiales y la corteza insular se pueden investigar muy bien con electrodos profundos (figura 16), mientras que los

electrodos subdurales tienen más riesgo y su implantación constituye un desafío. (4,40). La planeación debe ser guiada por la pregunta clínica definida. También pueden ser usados en paciente donde la dura y la corteza puede estar adherida después de meningitis bacteriana, hemorragia o trauma (4).

d) Estereoelectroencefalografía (SEEG).

Esta técnica fue concebida por Bancaud y Talairach basada en el concepto que algunos electrodos situados en diferentes profundidades en el cerebro pueden proveer una vista espacial del origen y extensión de una crisis epiléptica (41). Creando así una hipótesis tridimensional de la alteración epiléptica que sufre el paciente y su relación con estructuras normales superficiales y profundas (figura 17), permitiendo una resección espacial más completa (42).

Las indicaciones más frecuentes para la utilización de SEEG en los centros de epilepsia que utilizan esta técnica son (43,44):

- a. Semiología clínica ictal discordante con EEG ictal/interictal de superficie, sin anomalía anatómica definida en RMN.
- b. Paciente con anomalía anatómica a la RNM bien documentada y con semiología clínica ictal y/o hallazgos del EEG de superficie ictal/interictal que sugieren un amplio compromiso de áreas cerebrales extralesionales. Por ejemplo, displasias corticales focales profundas u otras lesiones profundas donde se necesita delinear mejor la alteración eléctrica y la anomalía estructural adyacente a la lesión no visible en la RNM.
- c. Semiología clínica ictal discordante con un aparente patrón ictal localizado al EEG de superficie, sin importar los hallazgos a la RNM.
- d. La semiología clínica, la EEG ictal de superficie o la RNM, sugieren compromiso temprano o mayor de áreas elocuentes, sus relaciones con la zona epileptogénica tienen que ser establecidos y el mapeo funcional es necesario, de tal forma que el pronóstico de crisis postoperatoria después de la resección y el riesgo quirúrgico asociado pueda ser definido con mayor precisión.
- e. Si grandes anomalías focales, hemisféricas, multifocales o bilaterales son encontradas en la RNM con evidencia clínica y electroencefalográfica ictal de un inicio más localizado o lateralizado.

Los pacientes pueden cumplir con una o varias de las indicaciones antes descritas. En este caso los estudios no invasivos pobremente localizadores permiten formular una hipótesis de ubicación de la zona epileptogénica y posteriormente se crea una estrategia individualizada de implantación o ajustada a cada paciente (Figura 17).

Los datos obtenidos de 224 implantaciones de electrodos realizadas en el Instituto Neurológico de Montreal en un periodo de 17 años, permitieron una indicación quirúrgica en 79.5% de los pacientes, excluyendo de la opción quirúrgica a 16.5% de los pacientes y no fue concluyente en el restante 4% de los casos. La eficacia global de la de la técnica fue de un 96% (45).



Los aspectos técnicos de la implantación ya están ampliamente descritos previamente (46), los cuales han sido mejorados y facilitados con la aparición de técnicas multimodales de resonancia volumétrica contrastada y el uso de *software* de planeación quirúrgica estereotáxica que permita la fusión de imágenes médicas (45).

2). Para la evaluación intraoperatoria o electrocorticografía:

La electrocorticografía (ECoG) intraoperatoria fue iniciada hace ya varias décadas, para determinar la extensión de la resección, principalmente en resecciones parciales o *tailored* (ajustadas al caso) del lóbulo temporal. La resección puede ampliarse si la actividad epileptiforme es registrada en el tejido remanente o en los bordes de la resección (4). Para ello se utilizan las mismas mallas subdurales o electrodos en “patas de araña” de un electrocorticógrafo.

Para la estimulación eléctrica intraoperatoria y la ECoG tiene restricciones de tiempo, es usualmente limitado a menos de 30 minutos del registro que delimita el área irritativa y no la zona epileptogénica (zona marcapaso + área irritativa) y necesita que el paciente colabore con la evaluación intra-quirúrgica (26). Se debe tener en cuenta variables como la edad, el uso de anestésicos como el propofol, el efecto de la variabilidad interindividual, del sitio cortical y de diferentes tipos de lesiones cerebrales que van a ser evaluadas. (47).

La importancia de las áreas reseçadas con actividad epileptiforme interictal no está bien estudiada y la zona de la cual la actividad epileptiforme interictal puede ser registrada, es típicamente mayor y mas amplia que la zona de inicio de crisis. La ECoG posiblemente no contribuya mucho al procedimiento estándar de resección anterior del lóbulo temporal, pero puede ser muy útil en determinar la extensión de la resección hipocampal, de la resección en patologías difusas tales como las displasias corticales focales (48) o en epilepsia extratemporal después de la evaluación prequirúrgica no invasiva, para determinar los bordes de la lesionectomía ampliada de lesiones neocorticales.

3). Nuevas Técnicas Invasivas o bajo investigación:

a) Electrodos intraventriculares:

En esta técnica guiada sin marco, a través de un neuroendoscopio, puede ser implantado un electrodo profundo de 10 contactos, dentro del atrio del ventrículo lateral.

Las complicaciones pueden ser menores que con una implantación transcortical y transcerebral (49,50).

b) Electrodos de senos cavernosos:

Esta técnica semi-invasiva puede ser útil para lateralizar la epilepsia del lóbulo temporal, implantándose electrodos de alambre dentro del seno cavernoso y el seno petroso superior, vía la vena yugular (51,52).

Desventajas y riesgos de los electrodos invasivos

Aunque los registros electroencefalográficos (EEGs) de superficie tienen menor sensibilidad en detectar descargas epileptiformes, que los registros invasivos, ellos dan la mejor vista global de la actividad cerebral y permite estimar la zona epileptogénica.

Los electrodos invasivos pueden registrar una señal si está ocurre en su proximidad, generalmente a pocos milímetros. Así pues, una zona epileptogénica que este más lejos de unos pocos milímetros, puede no ser captada. En este caso los electrodos invasivos mostrarán solo la propagación o extensión cortical del patrón de crisis y no su origen. Cuando los electrodos invasivos no cubren el área cortical donde las crisis se originan, los electrodos pueden registrar el patrón de propagación después del inicio de la crisis clínica.

Otras desventajas son: La dificultad para reemplazarlos si hay malfuncionamiento de los electrodos, la muestra cortical que se analiza es limitada, hay errores de interpretación por la señal eléctrica procedente de la corteza adyacente y el ángulo del dipolo afecta la señal (19).

Una de las grandes desventajas del registro EEG invasivo, es el costo de las mallas, cintillas y especialmente de un costo económico mayor, cuando se realiza una SEEG.

Los registros EEGs invasivos, presentan una tasa de complicaciones del 1 al 4 %, como hemorragias, infecciones, hemiparesia, hemianopsia o afasia, las cuales son transitorias en la gran mayoría de los casos. Las complicaciones neurológicas mayores se describieron en un 0.5% en la serie de Montreal y deben ser reconocidas como riesgos aceptables cuando se espera un claro beneficio en la localización de las crisis (53,54). En las dos series antes mencionadas, no hubo mortalidad en un periodo comprendido entre 1976 y el 2009 en más de 2500 procedimientos.

La tasa de morbilidad asociada a la SEEG en 224 implantaciones con 3022 electrodos fue aproximadamente del 1%, siendo mayor el riesgo de hematomas con la implantación de cuatro o mas electrodos en el lóbulo frontal (45).

A pesar de que los estudios invasivos, tienen baja morbi-mortalidad, deben ser usados solo después de estudios EEGs no invasivos o VEEG de superficie prolongada y si estos no localizan adecuadamente la zona epileptogénica, pero hay que tener en cuenta, que son la base para construir o proponer una hipótesis probable del inicio de crisis.

Pronóstico después de monitoreo EEG invasivo

La proporción de pacientes que pueden ser llevados a resección quirúrgica, oscila entre 74 y 100%. El monitoreo invasivo puede encontrar la zona epileptogénica en un 82%, con una tasa de control de crisis en el postoperatorio del 70% (12) y alcanzar una tasa de control adicional del 60%, en aquel grupo de pacientes a quienes se les realizo nuevo monitoreo invasivo, debido a recurrencia de las crisis después de la primera cirugía y que fueron llevados a una segunda resección (55). Se encontró además que hay un chance mayor de control de crisis en pacientes con lesiones estructurales evidentes en la RNM (12).



Conclusiones

El monitoreo electroencefalográfico invasivo es de vital importancia en la evaluación de pacientes con epilepsia parcial médicamente refractaria, y son el método de referencia para delinear la zona epileptogénica a reseca. La decisión de utilizarlos, parte de una evaluación exhaustiva de los estudios no invasivos cuando no son congruentes entre ellos y de una junta multidisciplinaria donde se define la planeación quirúrgica. Aún existe controversia acerca de los límites el monitoreo intracraneal invasivo y su utilización difiere significativamente entre centros, países y aún regiones geográficas dentro de un país. Sin embargo, la mayoría de los centros aplican principios similares en determinar cuando un paciente es candidato para implantación de electrodos intracraneales y es claro que las riesgos de su utilización son menores. El rol de la cirugía en epilepsia focal nunca había sido tan grande como lo es ahora, aunque sigue siendo en muchos países poco utilizada para la cantidad de pacientes que se beneficiarían de ella. Parece posible que el refinamiento en el diseño e implementación de electrodos intracraneales, con el uso de *bluetooth* y técnicas de navegación satelital, facilitará el uso de mallas sin cables en un futuro cercano, disminuyendo las complicaciones infecciosas, aumentando el tiempo de evaluación y permitiendo el seguimiento ambulatorio. Los avances en nanotecnología y los microelectrodos refinaran la precisión del monitoreo intracraneal. Los métodos no invasivos también evolucionaran, aunque muy seguramente seguiran en mutua cooperación estas dos técnicas, para alcanzar los mayores y mejores resultados en este grupo complejo de pacientes con epilepsia.

Bibliografía

- 1) Blount JP, Cormier J, Kim H, y cols. Advances in intracranial monitoring. *Neurosurg. Focus* 2008; 25 (3): E18.
- 2) Knowlton RC, Elgavish RA, Limdi N, y cols. Functional Imaging: I. Relative predictive value of intracranial electroencephalography. *Ann. Neurol.* 2008; 64 (1): 25-34.
- 3) Zumsteg D, Wieser HG. Presurgical Evaluation: Current role of invasive EEG. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl. 3): S55-60.
- 4) Noachtar S, Remi J. The Role of EEG in Epilepsy: A Critical Review. *Epilepsy&Behavior.* 2009; 15 (1): 22-33.
- 5) Ajmone-Marsan CA, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia* 1970;11:361-381.
- 6) Noachtar S, Winkler PA, Lüders HO. Surgicaltherapyof epilepsy. In: Brandt T. et al., editors. *Neurological disorders: course and treatment.* San Diego: Academic Press; 2003: 235-244.
- 7) Noachtar S, Bilgin O, Remi J, y cols. Interictal regional polyspikes in noninvasive EEG suggest cortical dysplasia as etiology of focal epilepsies. *Epilepsia.* 2008;49:1011-1017.
- 8) Foldvary N, Klem G, Hammel J, y cols. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology* 2001;57:2022-2028.
- 9) Winkler PA, Herzog C, Henkel A, et al. Nicht-invasives Protokoll für die epilepsie chirurgische Behandlung fokaler Epilepsien. *Nervenarzt* 1999;70:1088-1093.
- 10) Ozkara C, Ozyurt E, Hanoglu L, y cols: Surgical outcome of epilepsy patients evaluated with a noninvasive protocol. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 4): S41-S44.

- 11) De Almeida AN, Martínez V, Feindel W. The first case of invasive EEG monitoring for the surgical treatment of epilepsy: Historical significance and context. *Epilepsia* 2005; 46 (7): 1082-1085.
- 12) Carrette E, Vonck K, De Herdt V, y cols. Predictive factors for outcome of invasive video-EEG monitoring and subsequent respective surgery in patients with refractory epilepsy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2010; 112: 118-126.
- 13) Faught E, Blount J: Clinical neurophysiology III: intracranial electrodes, in Wheless J, Willmore LJ, Brumback RA (eds): *Advanced Epilepsy*. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2008.
- 14) Noachtar S. Subduralectrodes in focal cortical dysplasia. *Epileptic Disorders* 2003;5(Suppl. 2):S91-94.
- 15) Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern BW. ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Survey Taskforce: Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008; 49:146-155.
- 16) Jayakar P. Invasive EEG monitoring in children: when, where, and what?. *J. Clin. Neurophysiol.* 1999; 16: 408-418.
- 17) Bancaud J, Talairach J, Bonis A, y cols. La stéréo-électroencephalographie dans l'épilepsie: informations neurophysio-pathologiques apportées par l'investigation fonctionnelle stéréotaxique. Paris: Masson & Cie; 1965.
- 18) Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, y cols. Epileptic fast intracerebral EEG activity: evidence for spatial decorrelation at seizure onset. *Brain* 2003; 126 (Pt 6): 1449-1459.
- 19) Sperling MR. Clinical challenges in invasive monitoring in epilepsy surgery. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl. 4): S6-S12.
- 20) So N, Olivier A, Andermann F, y cols. Results of surgical treatment in patients with bitemporal epileptiform abnormalities. *Ann Neurol* 1989;25:432-439.
- 21) Lee SK, Yun CH, Oh JB, y cols. Intracranial ictal onset zone in nonlesional lateral temporal lobe epilepsy on scalp ictal EEG. *Neurology* 2003;61:757-764.
- 22) Schulz R, Lüders HO, Hoppe M, y cols. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:564-570.
- 23) Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997;120:339-377.
- 24) Arnold S, Berthele A, Drzezga A, y cols. Reduction of benzodiazepine receptor binding is related to the seizure onset zone in extratemporal focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2000;41:818-824.
- 25) Weil S, Noachtar S, Arnold S, y cols. Ictal ECD-SPECT differentiates between temporal and extratemporal epilepsy: confirmation by excellent postoperative seizure control. *Nucl Med Commun* 2001;22:233-237.
- 26) Benbadis SR, Wyllie E, Bingaman WE. Chapter 77: Intracranial Electroencephalography and localization studies. In: *The Treatment of Epilepsy, Principles and Practice*. Wyllie E. y cols. Editores. Lippincott W&W. 2006: 1059-1067.
- 27) Binnie CD, Marston D, Polkey CE, Amin D. Distribution of temporal spikes in relation to the sphenoidal electrode. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1989; 73 (5): 403-409.
- 28) Sperling MR, Engel J Jr. Sphenoidal Electrodes. *J. Clin. Neurophysiol.* 1986; 3 (1): 67-73
- 29) Sperling MR, Guina L. The necessity for sphenoidal electrodes in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy: proposition. *J. Clin. Neurophysiol.* 2003; 20 (5): 299-304.
- 30) Kissani N, Alarcon G, Dad M, Binnie CD, Polkey CE. Sensitivity of recordings at sphenoidal electrode site for detecting seizure onset: evidence from scalp, superficial and deep foramen ovale recordings. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112 (2): 232-240.
- 31) Wilkus RJ, Thompson PM. Sphenoidal Electrode positions and basal EEG during long-term monitoring. *Epilepsia.* 1985; 26 (2): 137-142.



- 32) Pacia SV, Jung WJ, Devinsky O. Localization of mesial temporal seizures with sphenoidal electrodes. *J. Clin. Neurophysiol.* 1998; 15 (3): 256-261.
- 33) Fenton DS, Geremia GK, Dowd AM, y cols. Precise placement of sphenoidal electrodes via fluoroscopic guidance. *AJNR* 1997; 18 (4): 776-778.
- 34) La Barge DV y cols. Sphenoidal Electrode placement using biplane fluoroscopy and rotational flat panel CT imaging. *AJNR* 2009; 30 (9): 1189-1196.
- 35) Noachtar S. Epidural electrodes. In: Lüders HO, Comair Y, editors. *Epilepsysurgery*. New York: LippincottRaven; 2001.
- 36) Holthausen H, Noachtar S, Pannek H, y cols. Foramen ovale and epidural pegelectrodes. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994;152:39-43.
- 37) Awad IA, Assirati Jr JA, Burgess R, y cols. A new class of electrodes of 'intermediate invasiveness': preliminary experience with epidural pegs and foramen ovale electrodes in the mapping of seizure foci. *Neurol Res* 1991;13:177-183.
- 38) Wieser HG, Elger CE, Stodieck SR. The 'foramen ovale electrode': a new recording method for the pre-operative evaluation of patients suffering from mesio-basal temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*1985;61:314-322.
- 39) Robles SG, Gelisse P, El Fertit H, y cols. Parasagittal transinsular electrodes for Stereo-EEG in temporal and insular lobe epilepsies. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2009; 87 (6): 368-378.
- 40) Desai A, Jobst BC, Thadani VM, y cols. Stereotactic depth electrode investigation of the insula in the evaluation of medically intractable epilepsy. *J. Neurosurg.* 2010; Oct. 15: 1-11.
- 41) Bancaud J, Talairach J: Organisation fonctionnelle de l'airemo- trice supplémentaire. Enseignements apportés par la stéréo-E.E.G. *Neurochirurgie*1967; 13:343-356.
- 42) Chassoux F, Devaux B, Landré E, y cols. Stereoelectroencephalography in focal cortical displasia: A 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain* 2000; 123 (8): 1733-1751.
- 43) Cossu M, Cardinale F, Colombo N. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of children with drug-resistant focal epilepsy. *J. Neurosurg.* 2005; 103 (Suppl. 4):333-343.
- 44) McGonigal A, Bartolomei F, Régis J, y cols. Stereoelectroencephalography in presurgicalassessment of MRI-negativeepilepsy. *Brain* 2007; 130 (Pt 12): 3169-3183.
- 45) De Almeida AN, Olivier A, Quesney F, y cols. Efficacy of and morbidity associated with stereoelectroencephalography using computerized tomography- or magnetic resonance imaging-guided electrode implantation. *J. Neurosurg.* 2006; 104 (4): 483-487.
- 46) Munari C, Hoffman D, Francione S, Kahane P, y cols.Stereo-electro-encephalographymethodology: advantages and limits. *Acta Neurol.Scand.* 1994; (Suppl) 152:56-69.
- 47) Gallentine WB, Mohamad AM. Intraoperative electrocorticography and cortical stimulation in children. *J. Clin. Neurophysiol.* 2009; 26: 95-108.
- 48) Palmi A, Gambardella A, Andermann F, y cols. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol* 1995;37:476-487.
- 49) Song JK, Abou-Khalil B, Konrad PE. Intraventricular monitoring for temporal lobe epilepsy: report on technique and initial results in eight patients. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2003;74:561-565.
- 50) Jimenez O, Leal R, Nagore N. Minimally invasive electrodiagnostic monitoring in epilepsy surgery. *Br. J.Neurosurg.* 2002;16:498-500.
- 51) Kunieda T, IkedaA, Mikuni N, y cols. Use of cavernous sinus EEG in the detection of seizure onset and spread in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1411-1419.

- 52) Mikuni N, Ikeda A, Murao K, y cols. "Cavernous sinus EEG": a new method for the preoperative evaluation of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:472-482.
- 53) Tanriverdi T, Ajlan A, Poulin N, y cols. Morbidity in epilepsy surgery: an experience based on 2449 epilepsy surgery procedures from a single institution. *J. Neurosurg.* 2009; 110 (6): 1111-1123.
- 54) Ozlen F, Asan Z, Tanriverdi T, y cols. Surgical morbidity of invasive monitoring in epilepsy surgery: an experience from a single institution. *Turk. Neurosurg.* 2010; 20 (3): 364-372.
- 55) Bauman JA, Feoli E, Romanelli P, y cols. Multistage epilepsy surgery: safety, efficacy and utility of a novel approach in pediatric extratemporal epilepsy. *Neurosurgery* 2008; 62 (Suppl. 2): 489-505.



Figura 1: Primer caso de monitoreo EEG invasivo realizado por el Dr. Penfield en Montreal a finales de la década de 1930.

Modificado de: De Almeida AN. The first case of invasive EEG monitoring for the surgical treatment of epilepsy: Historical significance and context. *Epilepsia*.

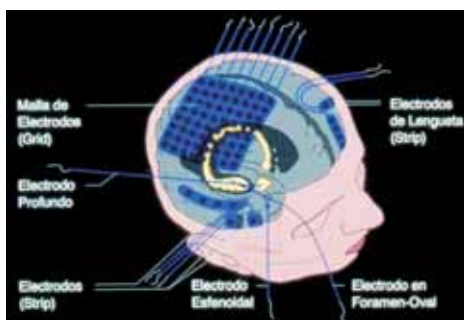


Figura 2: Tipos de Electrodo en EEG Semi-invasivo e Invasivo.

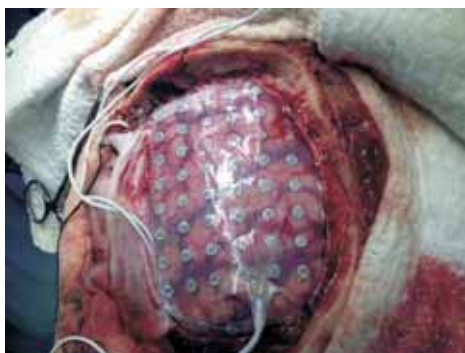


Figura 3: Implantación de malla y cintas de Electrodo Subdurales en paciente con displasia cortical focal extensa adyacente y en área elocuente somato-sensorial primaria derecha.

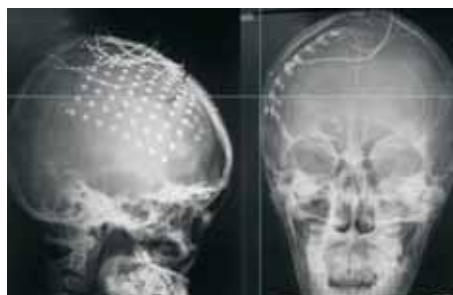


Figura 4: Control Postoperatorio con radiografía de cráneo para definir ubicación definitiva de malas subdurales.

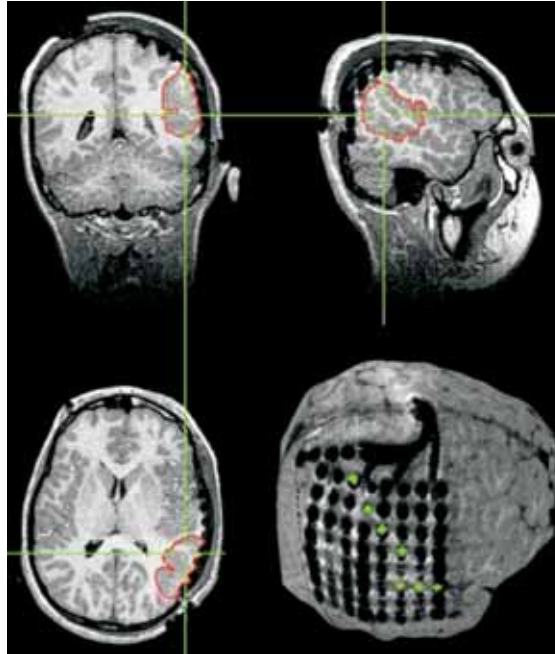


Figura 5: Control Postoperatorio con técnicas multimodales de resonancia cerebral volumétrica para definir ubicación de la malla con relación a la lesión productora de las crisis, en este caso una displasia cortical focal.

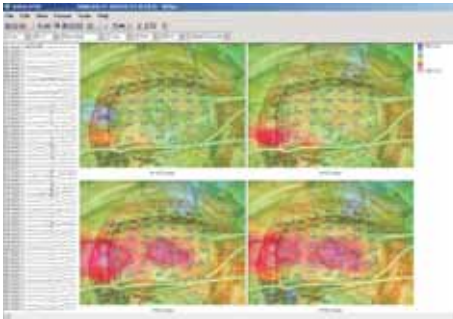


Figura 6: Paciente con crisis hipermotoras del área motora suplementaria, con Videotelemetría de superficie con foco frontal parasagital derecho con aparente RNM de cerebro no lesional. Implantación de mallas y cintas subdurales frontales derecha. La imagen ilustra el mapeo cerebral de voltaje invasivo en actividad ictal, su inicio y propagación posterior.

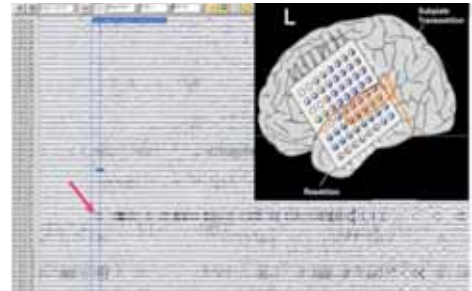


Fig. 7: Malla Subdural y Mapeo Cerebral en Epilepsia. Paciente con epilepsia temporal-plus de inicio neocortical secundaria a displasia cortical focal, con zona epileptogénica interictal amplia, y zona marcapaso en tercio posterior del giro temporal superior izquierdo. Se realizó estimulación cortical definiendo áreas elocuentes del lenguaje y sensitivo-motora primaria. Realizándose posteriormente lobectomía temporal izquierda ampliada y transección subpial múltiple en la zona marcapaso por demostrarse presencia de áreas elocuentes del lenguaje expresivo.



Figura 8: Resección de zona epileptogénica respetando la vascular arterial y venosa cerebral adyacente, posterior a videotelemetría invasiva prolongada. El resultado de la histopatología confirmó la presencia de una displasia cortical y subcortical focal frontal derecha.

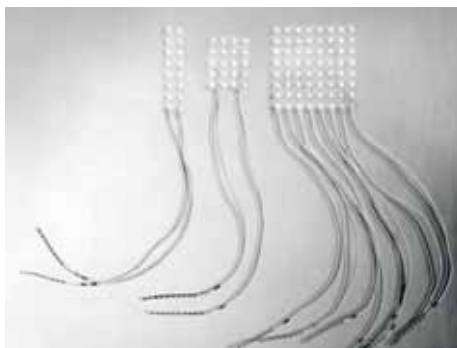


Figura 9: Tipos de Mallas Subdurales utilizadas.

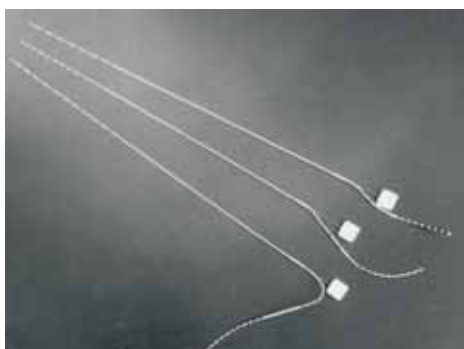


Figura 10: Electrodo Profundos Intraparenquimatosos.



Figura 11: Electrodo Esfenoidal:

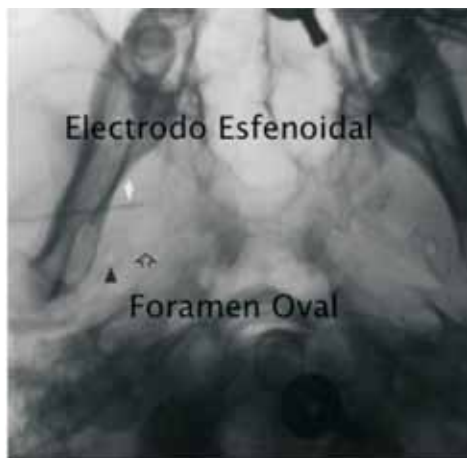


Fig 12: Electrodo Esfenoidal y su relación con el foramen oval.
Figura 13: Electrodo de Foramen Oval

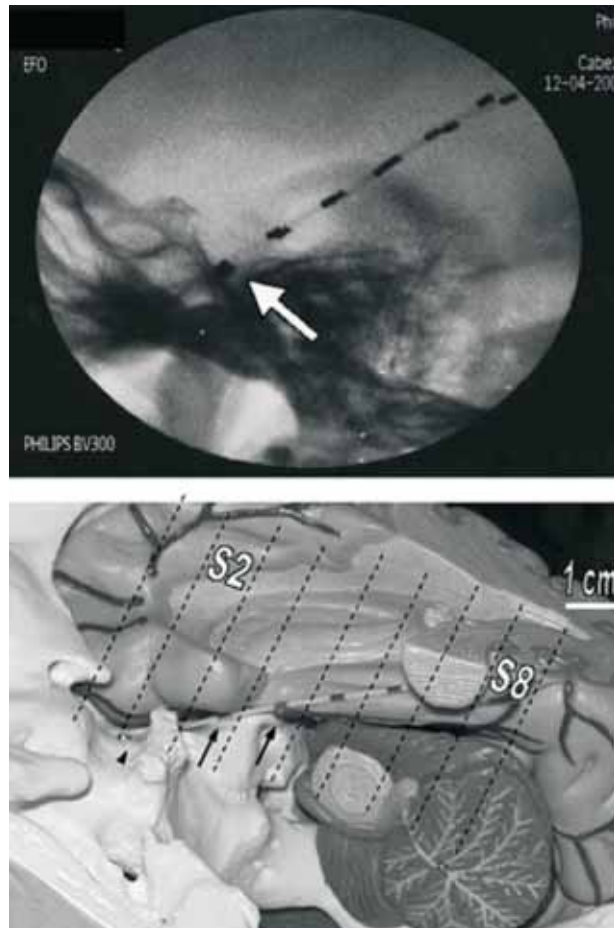


Figura 14: Planeación quirúrgica de implantación de mallas subdural extratemporal derecha e implantación estereotáxica de electrodo intraparenquimatoso al hipocampo derecho.



Fig. 15: Electrodos Profundos Intraparenquimatosos para evaluación del Lóbulo Temporal y distinguir entre zona marcapaso en la región temporal mesial o neocortical. Modificado de: The Treatment of Epilepsy, Principles and Practice. Wyllie E. y cols. Ed: Lippincot W&W.

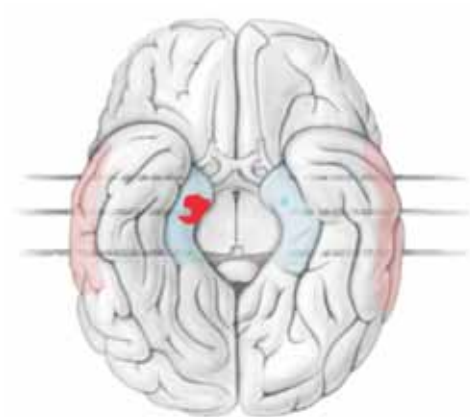


Fig. 16: Electrodo subdurales y profundos intraparenquimatosos: Implantación en un paciente con epilepsia temporal-plus con actividad bitemporal en el VEEG de superficie, evaluando el lóbulo temporal neocortical unilateral, mesial bilateral y la insula unilateral.

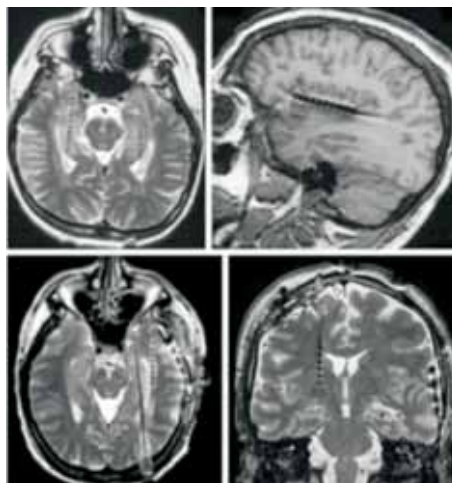
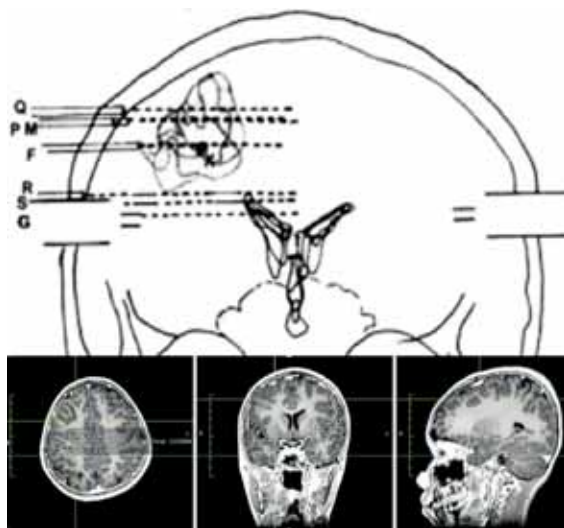


Fig. 17: Estereoencefalografía en paciente con epilepsia extratemporal evaluando una displasia cortical focal profunda frontal parasagital derecha.



Capítulo 15

Electrocorticografía intraoperatoria en la epilepsia del lóbulo temporal con patología dual

Lilia María Morales Chacón¹

Resumen

La asociación de dos lesiones potencialmente epileptogénicas, una hipocampal y otra extrahipocampal se conoce como patología dual (PD) y constituye una causa de epilepsia del lóbulo temporal (ELT). En este trabajo se revisan los aportes de la Electrocorticografía (ECoG) intraoperatoria en la caracterización de la PD representada por esclerosis hipocampal y displasia cortical focal (DCF) en pacientes con ELT. Abordamos aspectos de la epileptogenicidad de las DCF ligeras en el lóbulo temporal con énfasis en la contribución de la electrofisiología. Finalmente presentamos la utilidad de la ECoGgrafía intraoperatoria para determinar la extensión de la resección, y el consiguiente impacto en la evolución clínica postquirúrgica.

Introducción

La Epilepsia del Lóbulo Temporal medial (ELTM) con esclerosis del hipocampo (EH) constituye un síndrome clínico distintivo con patogénesis variable, en esta entidad también las regiones extrahipocampales pueden estar afectadas (1). La asociación de dos lesiones

¹ Doctora en Ciencias Médicas, Investigadora y Profesora Titular Jefe Servicio Neurofisiología Clínica Programa Cirugía de Epilepsia, Centro Internacional de Restauración Neurológica. Cuba. Grupo de Estudio en Neurociencias Iberoamericano en red, Habana. Cuba.

potencialmente epileptogénicas, una hipocampal y otra extrahipocampal (temporal o extra-temporal) se conoce como patología dual (PD) y se reporta en el 5-30% del tejido obtenido de las resecciones del lóbulo temporal realizadas en las epilepsias farmacoresistentes(2).

La PD representada por esclerosis hipocampal y displasia cortical focal (DCF) se observa con frecuencia en pacientes con epilepsia. La literatura muestra que en los pacientes con DC ligera (tipo I según clasificación de Palmiini) (3) el sitio más frecuente de origen de las crisis es en el lóbulo temporal (4-7), en comparación con aquellos con DC severas tipo II donde se observan displasias corticales hemisféricas multilobares que involucran las regiones corticales extratemporales especialmente el lóbulo frontal(8). Las DCF ligeras se caracterizan por anomalías de la arquitectura aisladas con o sin neuronas inmaduras o gigantes Fig 1A, en tanto las severas se distinguen por la presencia de neuronas dismórficas adicionales con o sin células balonadas (3).

El significado clínico del tejido displásico en la neocorteza del lóbulo temporal, en particular su papel en la epileptogénesis, permanece sin esclarecerse (9;10). A esto se suma el hecho de que las lesiones extrahipocampales como las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) ligeras pueden escapar a la detección mediante las imágenes de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de alta resolución. Se ha planteado incluso que las DCF constituyen la etiología de las epilepsias focales neocorticales cuando la RMN es normal (1), y que los patrones electrográficos de descarga ictal varían entre los pacientes con patología dual (4;11).

El Electrocorticograma (ECoG) intraoperatorio ofrece la posibilidad de evaluar la epileptogenicidad de las áreas corticales expuestas durante la cirugía(12;13). Esta técnica se basa en la asunción de que las descargas epileptiformes registradas desde la corteza son indicadores de la participación cortical local en la red epileptogénica, lo cual está relacionado con las puntas interictales registradas en el EEG de superficie realizado en la etapa pre quirúrgica, de tal forma que el registro del ECoG en la neocorteza temporal puede ofrecer una información adicional en este tópico, y por lo tanto contribuir a la mejor comprensión del significado clínico de las DCF ligeras en la neocorteza del lóbulo temporal. Existen escasos artículos en la literatura sobre los patrones ECoGráficos en la patología dual del lóbulo temporal (2;14;15). Es objetivo de este trabajo abordar aspectos relacionados con la utilidad del ECoG intraoperatorio en la ELT con especial énfasis en la patología dual asociada a las MDC ligeras.

Desarrollo

Electrocorticograma - lobectomía temporal

La utilidad del ECoG para guiar la resección quirúrgica en pacientes con ELT, a pesar de utilizarse por muchos años, resulta controversial. El grupo de Falconer y cols pioneros de la lobectomía temporal anterior estándar en el Hospital de Maudsley en el Reino Unido, realizaban ECoG pre y postresección, pero no utilizaban la información de la Actividad Epileptiforme Interictal (AEI) para guiar la resección (16). Como este otros estudios revelan que las puntas del ECoG no resultan útiles para determinar los bordes epileptogénicos en la resección temporal anterior, no obstante esta práctica persiste en muchos centros en el mundo (17;18).



Por otro lado se preconiza que la causa más frecuente de fallo quirúrgico en la ELTM es la resección insuficiente del hipocampo(19;20), y se reconoce actualmente que en los pacientes sometidos a lobectomía temporal la resección incompleta es el único factor quirúrgico predictor de evolución posquirúrgica a largo plazo (21;22). En este sentido las resecciones guiadas por ECoGrafía podrían ofrecer información relevante.

McKhann y cols ofrecieron evidencias de que el ECoG intraoperatorio hipocampal puede predecir cuánto hipocampo debe resecarse para garantizar obtener los mejores resultados en la evolución postquirúrgica, y permite además conservar hipocampo funcionalmente útil (23). Datos más recientes de Mc Donald y cols reiteran que la diferenciación de las características del ECoG (categorización de las puntas intraoperatorias) pueden aumentar la utilidad y contribución de esta técnica. Estos autores concluyeron que: 1) los focos independientes son más importantes para la epileptogénesis, que los sincrónicos, 2) que la activación postexcisión puede ser un fenómeno benigno, y lo más importante, 3) que las puntas residuales inalteradas por la resección correlacionaron con una mayor proporción de recurrencia de crisis (24).

De tal forma que la valoración del tipo y topografía del patrón específico de descarga epileptiforme posee utilidad para determinar la magnitud de la resección. Gómez - Utrero y cols en un estudio retrospectivo que incluyó casos con ELT de diversas etiologías propusieron una clasificación de los resultados del ECoG en cinco tipos y establecieron en este reporte que los tipos I (mesial) y tipo II (mesial con propagación neocortical) correlacionaban con un resultado quirúrgico satisfactorio (25).

Electrocorticograma en la patología dual del lóbulo temporal

La identificación de las DCF mediante RMN y la correlación entre estas lesiones y el ECoG agudo o la estéreo EEGgrafía han permitido modificar el concepto de epileptogenicidad perilesional. Los hallazgos encontrados en los registros electrográficos mostraban potenciales altamente epileptogénicos sobre (26) o dentro (27) de las lesiones displásicas macro y microscópicas cambiaron la visión clásica: la epileptogénesis no está restringida a la corteza perilesional sino también puede generarse dentro de las lesiones displásicas.

Este concepto ha avanzado notablemente en los últimos años dado que 1- La mayoría de las etiologías en las epilepsias neocorticales se identifican en las imágenes de RMN 2- Las DCF pueden ser microscópicas (con RMN negativas) (8;28) 3- en pacientes con epilepsias neocorticales e imágenes de RMN negativas, los registros electrofisiológicos muestran con frecuencia puntas continuas focales que se corresponden con las lesiones displásicas en la evaluación histopatológica (26;27).

Para definir los hallazgos ECoGráficos en pacientes con displasia cortical, los artículos publicados han empleado diferentes nomenclaturas tales como: puntas lentas repetitivas, descargas de puntas rítmicas, patrones críticos caracterizados por puntas continuas, descargas de puntas rítmicas y trenes de actividad rápida, descargas epileptogénicas continuas, puntas rítmicas continuas o frecuentes entre otras (4;29;30). A pesar de las diferencias en las nomenclaturas utilizadas que han dificultado las comparaciones, la ritmicidad y la continuidad parecen ser características importantes de los patrones ECoGráficos.

Boonyapisit y cols en el 2003, encontraron que las áreas corticales con el subtipo histopatológico de DCF IIA mostraban un mayor número de patrones punta lenta repetitiva en relación con el tipo histopatológico I y el tejido normal. Este autor mostró que las áreas con DCF IIA son más epileptogénicas que las áreas con el tipo I y IIB (31). El primer trabajo realizado en pacientes con DCF con localización extratemporal demostró la aparición selectiva de descargas epileptogénicas ictales o continuas en las DCF comparadas con otras patologías epilépticas consideradas control. En ese estudio, la mayoría de los pacientes tenían DCF tipo IIB (tipo Taylor) en el examen histológico y se reportaron puntas rítmicas continuas o cuasicontinuas en el 35 % de los pacientes y patrones de descargas repetitivas en el 30 % (26).

En un estudio realizado por nuestro grupo las puntas aisladas y repetitivas fueron los patrones ECoG interictales observados más frecuentemente en los pacientes con ELT farmacorresistente con DCF ligera tipo I de Palmiini (15). Fig 1B.

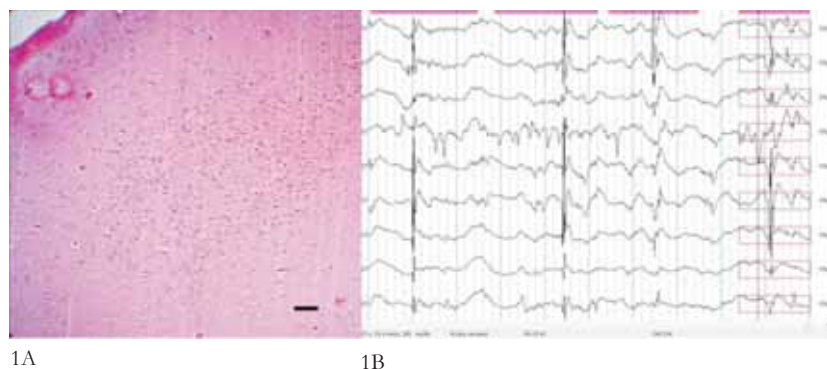


Figure 1A Características histológicas de DCF tipo IB, (dislaminación asociada con neuronas gigantes e inmaduras). Hematoxilina -eosina; bar: 100 μ m). 1B Segmento de patrón ECoG interictal caracterizado por 1) puntas aisladas (marcada en rojo) y 2) patrón de puntas repetitivas (dentro del cuadro). Este patrón se registró en el giro temporal inferior en un paciente con ELT donde el diagnóstico histopatológico evidenció DCF neocortical ligera tipo IB y confirmó la presencia de esclerosis hipocampal.

Fauser y cols. realizaron registros simultáneos, en el hipocampo y sobre la neocorteza en pacientes con patología dual del lóbulo temporal y postularon que el subtipo histológico puede influenciar los patrones electrográficos interictales, más que la localización, o la presencia misma de PD. Estos autores encontraron que en pacientes con esclerosis hipocampal severa y neocorteza temporal displásica, el inicio de las crisis en la neocorteza temporal no es una excepción, y es probablemente más común que en pacientes con esclerosis mesial temporal (4). Solo en el 0 al 5% de los estudios publicados se había reportado el inicio de las crisis en estos pacientes en la neocorteza temporal 37-41.

En un trabajo de nuestro grupo observamos que la frecuencia absoluta de puntas (FAP) en el giro temporal inferior fue significativamente mayor en los pacientes con DCF tipo I de Palmiini que en aquellos con EH. Existió además una tendencia a mayor FAP y menor amplitud en las áreas con el subtipo histológico de DCF IB en relación con el subtipo IA



durante el ECoG intraoperatorio (15). Demostramos que incluso el tejido con displasias muy ligeras como son las DCF tipo I puede ser epileptogénico y que el subtipo histológico puede influenciar la frecuencia y la amplitud de los patrones ECoGráficos interictales intraoperatorios.

Al menos en los pacientes con DCF o tumores glioneuronales se ha reportado una asociación entre alta densidad neuronal en la lesión, y los patrones de alta frecuencia de descarga epileptiforme (puntas continuas o descargas reluctantes) indicando que la alta densidad neuronal puede ser crucial para que el tejido sea capaz de generar puntas continuas (32).

En general el EEG de superficie, el registro ECoG agudo y crónico, así como los registros con electrodos profundos muestran patrones altamente epileptogénicos en las DCF a saber: 1) puntas rítmicas o semirítmicas continuas, 2) descargas paroxísticas de puntas de alta frecuencia o 3) crisis electrográficas recurrentes (26;27;33). En particular las primeras sugieren la existencia de un marcapaso que opera de manera autosostenida, hiperexcitable e imparable. Más allá de la demostración de un alto grado de epileptogenicidad, estos tres patrones electrográficos poseen una utilidad invaluable para delimitar la zona epileptogénica y planificar la resección quirúrgica. Cuando el análisis se restringe a las DCF tipo II más del 80% de los pacientes presentan uno o más de estos patrones electrográficos, los cuales se han considerado marcadores electrofisiológicos subrogados de la patología subyacente (26;27).

A pesar de que en las investigaciones básicas relacionadas con las DCF el foco predominante ha recaído en los mecanismos excitatorios, algunos estudios comienzan a apoyar la idea de que también en estas lesiones o al menos en las redes neuronales que involucran el tejido displásico, existe un incremento de la inhibición(28;34). La asociación de los hallazgos relacionados con la transmisión inhibitoria y los cambios en los receptores de los aminoácidos excitatorios, sugieren que un mosaico de anomalías electrofisiológicas contribuyen a los hallazgos clínicos aparentemente contradictorios que plantean tanto aumento de la excitación como de la inhibición en los pacientes con DCF (35).

Significado clínico de la patología dual en el lóbulo temporal. Utilidad de la electrocorticografía intraoperatoria.

El significado clínico de la DCF microscópica en la neocorteza temporal reportada en el 10-50 % de los pacientes con EH, resulta un punto de intenso debate (36). Los reportes en la evolución post-operatoria de estos pacientes son controversiales. En los primeros estudios se demostró que los pacientes con EH y DCF microscópica tenían mayor riesgo para la recurrencia de crisis después de la cirugía de la epilepsia, en relación con aquellos con solo esclerosis temporal mesial (37;38), pero, su evolución era favorable cuando se resecaban las dos patologías (39-41).

En pacientes con formas ligeras de DCF (tanto temporales como extratemporales), Fauser y cols encontraron una tendencia a mejores resultados, indicando que la evolución está afectada no solo por la alta coincidencia de anomalías histológicas ligeras con localización temporal, sino también por el subtipo histológico(36). Se ha reportado que la DCF Tipo-IIA está histológicamente más diseminada y la demarcación mediante RMN es menos clara que

en otros subtipos, no obstante hasta los casos con una demarcación similar, la resección incompleta conlleva a recurrencia de crisis, debido a la alta epileptogenicidad de las pequeñas cantidades de tejido remanente (4). En los pacientes con PD del lóbulo temporal se pueden presentar solo anomalías de la arquitectura de la corteza y aun en presencia de ectopia neuronal severa, con o sin EH asociada, estos pueden tener una evolución clínica posquirúrgica favorable (41).

Se postula entonces, que la presencia de patología dual no implica necesariamente peor evolución de las crisis post-cirugía. Estas diferencias se han atribuido a las siguientes razones: (a) Las formas ligeras de DCF pueden tener una mejor evolución solo por su localización preferencialmente en el lóbulo temporal, de tal forma que esto puede ser secundario a la posibilidad de garantizar la resección quirúrgica completa del tejido afectado (b) El subtipo histológico tiene un impacto en la evolución de los pacientes con DCF. Existen datos a favor de la hipótesis (a): los pacientes con DCF localizada en el temporal (con o sin patología dual), tienen mejor evolución que los pacientes con DCF localizada en estructuras extra-temporales. Además se reportan pobres resultados quirúrgicos en pacientes con DCF multilobares (la cual es más común en las DCF extra-temporales), y en aquellos donde se han realizado resecciones incompletas de las lesiones (10;42;43).

Los datos sobre la evolución post-quirúrgica solo permiten abrir interrogantes en relación con la contribución relativa de las DCF ligeras a la epileptogénesis. En nuestra serie reportamos la comparación de dos grupos de pacientes con ELT (con o sin PD), y no encontramos diferencias en la evolución postquirúrgica de las crisis. La mayoría de los pacientes con ELT con PD (EH y DCF tipo I) tuvieron una evolución favorable (clase I de Engel), después de la resección del hipocampo y de las áreas neocorticales con actividad interictal severa en el ECoG preexcisional. En este estudio obtuvimos una reducción significativa en la frecuencia absoluta de puntas neocorticales post-excisión. (15).

Así las cosas, la relación encontrada entre los patrones de descargas epileptiformes en el ECoG intraoperatorio y la histología del tejido resecado durante la lobectomía temporal constituyen un fuerte argumento para realizar la resección guiada por ECoG en pacientes con ELT y patología dual (EH + DCF microscópica).

Conclusiones

Los hallazgos del ECoG intraoperatorio apoyan la epileptogenicidad de las DCF neocorticales ligeras en la ELT. Esta técnica ofrece información relevante para determinar la extensión de la resección en los pacientes con ELT y patología dual (EH + DCF microscópicas), lo cual puede influenciar la evolución electro- clínica de estos pacientes.



Bibliografía

- (1) Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* 2009 Jun;50(6):1310-35.
- (2) Rougier A. [Dual pathology]. *Neurochirurgie* 2008 May;54(3):382-7.
- (3) Palmi A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004 Mar 23;62(6 Suppl 3):S2-S8.
- (4) Fauser S, Schulze-Bonhage A. Epileptogenicity of cortical dysplasia in temporal lobe dual pathology: an electrophysiological study with invasive recordings. *Brain* 2006 Jan;129(Pt 1):82-95.
- (5) Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo RG, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002 Aug;125(Pt 8):1719-32.
- (6) Bautista JF, Foldvary-Schaefer N, Bingaman WE, Luders HO. Focal cortical dysplasia and intractable epilepsy in adults: clinical, EEG, imaging, and surgical features. *Epilepsy Res* 2003 Jun;55(1-2):131-6.
- (7) Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honegger J, Carmona H, Huppertz HJ, Pantazis G, et al. Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain* 2004 Nov;127(Pt 11):2406-18.
- (8) Krsek P, Maton B, Korman B, Pacheco-Jacome E, Jayakar P, Dunoyer C, et al. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol* 2008 Jun;63(6):758-69.
- (9) Aubert S, Wendling F, Regis J, McGonigal A, Figarella-Branger D, Peragut JC, et al. Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours. *Brain* 2009 Nov;132(Pt 11):3072-86.
- (10) Fauser S, Bast T, Altenmuller DM, Schulte-Monting J, Strobl K, Steinhoff BJ, et al. Factors influencing surgical outcome in patients with focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Jan;79(1):103-5.
- (11) Bast T, Oezkan O, Rona S, Stippich C, Seitz A, Rupp A, et al. EEG and MEG source analysis of single and averaged interictal spikes reveals intrinsic epileptogenicity in focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2004 Jun;45(6):621-31.
- (12) Wennberg R, Quesney F, Olivier A, Rasmussen T. Electrocorticography and outcome in frontal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998 Apr;106(4):357-68.
- (13) Wennberg R, Quesney LF, Lozano A, Olivier A, Rasmussen T. Role of electrocorticography at surgery for lesion-related frontal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1999 Feb;26(1):33-9.
- (14) Estupinan-Diaz B, Morales-Chacon LM, Lorigados-Pedre L, Garcia-Maeso I, Bender-del Busto JE, Trapaga-Quincoses O, et al. [Pathological neocortical findings in patients with medication-resistant medial temporal lobe epilepsy submitted to surgery]. *Rev Neurol* 2008 Feb 16;46(4):203-9.
- (15) Morales Chacon L, Estupinan B, Lorigados Pedre L, Trapaga Quincoses O, Garcia Maeso I, Sanchez A, et al. Microscopic mild focal cortical dysplasia in temporal lobe dual pathology: an electrocorticography study. *Seizure* 2009 Oct;18(8):593-600.
- (16) Engel J, Jr. Research on the human brain in an epilepsy surgery setting. *Epilepsy Res* 1998 Sep;32(1-2):1-11.
- (17) Ortega GJ, Menendez de la PL, Sola RG, Pastor J. Synchronization Clusters of Interictal Activity in the Lateral Temporal Cortex of Epileptic Patients: Intraoperative Electrocorticographic Analysis. *Epilepsia* 2007 Sep 6.
- (18) Hennessy MJ, Elwes RD, Rabe-Hesketh S, Binnie CD, Polkey CE. Prognostic factors in the surgical treatment of medically intractable epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001 Jun;103(6):344-50.

- (19) Kirkpatrick PJ, Honavar M, Janota I, Polkey CE. Control of temporal lobe epilepsy following en bloc resection of low-grade tumors. *J Neurosurg* 1993 Jan;78(1):19-25.
- (20) Germano IM, Poulin N, Olivier A. Reoperation for recurrent temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 1994 Jul;81(1):31-6.
- (21) Tellez-Zenteno JF, Sadanand V, Riesberry M, Robinson CA, Ogieglo L, Masiowski P, et al. Epilepsy surgery in the elderly: an unusual case of a 75-year-old man with recurrent status epilepticus. *Epileptic Disord* 2009 Jun;11(2):144-9.
- (22) Engel J, Jr. A Greater Role for Surgical Treatment of Epilepsy: Why and When? *Epilepsy Curr* 2003 Mar;3(2):37-40.
- (23) McKhann GM, Schoenfeld-McNeill J, Born DE, Haglund MM, Ojemann GA. Intraoperative hippocampal electrocorticography to predict the extent of hippocampal resection in temporal lobe epilepsy surgery. *J Neurosurg* 2000 Jul;93(1):44-52.
- (24) MacDonald DB, Pillay N. Intraoperative electrocorticography in temporal lobe epilepsy surgery. *Can J Neurol Sci* 2000 May;27 Suppl 1:S85-S91.
- (25) Gomez UE, Sanchez AA, Alijarde MT, Navarrete EG. [Prognostic value of electrocorticography in temporal lobe epilepsy: patterns of relationing mesial and neocortical activity]. *Rev Neurol* 2001 Nov 1;33(9):801-8.
- (26) Palmi A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, da Costa JC, Olivier A, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol* 1995 Apr;37(4):476-87.
- (27) Chassoux F, Devaux B, Landre E, Turak B, Nataf F, Varlet P, et al. Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain* 2000 Aug;123(Pt 8):1733-51.
- (28) Najm IM, Tilelli CQ, Oghlakan R. Pathophysiological mechanisms of focal cortical dysplasia: a critical review of human tissue studies and animal models. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 2:21-32.:21-32.
- (29) Wennberg R, Quesney F, Olivier A, Dubeau F. Induction of burst-suppression and activation of epileptiform activity after methohexital and selective amygdalo-hippocampectomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997 May;102(5):443-51.
- (30) Privitera MD, Quinlan JG, Yeh HS. Interictal spike detection comparing subdural and depth electrodes during electrocorticography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990 Nov;76(5):379-87.
- (31) Boonyapisit K, Najm I, Klem G, Ying Z, Burrier C, LaPresto E, et al. Epileptogenicity of focal malformations due to abnormal cortical development: direct electrocorticographic-histopathologic correlations. *Epilepsia* 2003 Jan;44(1):69-76.
- (32) Ferrier CH, Aronica E, Leijten FS, Spliet WG, van Huffelen AC, van Rijen PC, et al. Electrocorticographic discharge patterns in glioneuronal tumors and focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2006 Sep;47(9):1477-86.
- (33) Gambardella A, Palmi A, Andermann F, Dubeau F, da Costa JC, Quesney LF, et al. Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996 Apr;98(4):243-9.
- (34) Calcagnotto ME, Paredes MF, Tihan T, Barbaro NM, Baraban SC. Dysfunction of synaptic inhibition in epilepsy associated with focal cortical dysplasia. *J Neurosci* 2005 Oct 19;25(42):9649-57.
- (35) Palmi A. Electrophysiology of the focal cortical dysplasias. *Epilepsia* 2010 Feb;51 Suppl 1:23-6.:23-6.
- (36) Fauser S, Huppertz HJ, Bast T, Strobl K, Pantazis G, Altenmueller DM, et al. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain* 2006 Jul;129(Pt 7):1907-16.



- (37) Palmini A, Andermann F, Aicardi J, Dulac O, Chaves F, Ponsot G, et al. Diffuse cortical dysplasia, or the 'double cortex' syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology* 1991 Oct;41(10):1656-62.
- (38) Engel J, Jr. Recent advances in surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 1992;140:71-80.:71-80.
- (39) Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honegger J, Carmona H, Huppertz HJ, Pantazis G, et al. Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain* 2004 Nov;127(Pt 11):2406-18.
- (40) Thom M, Sisodiya S, Harkness W, Scaravilli F. Microdysgenesis in temporal lobe epilepsy. A quantitative and immunohistochemical study of white matter neurones. *Brain* 2001 Nov;124(Pt 11):2299-309.
- (41) Srikiyvilakul T, Najm IM, Hovinga CA, Prayson RA, Gonzalez-Martinez J, Bingaman WE. Seizure outcome after temporal lobectomy in temporal lobe cortical dysplasia. *Epilepsia* 2003 Nov;44(11):1420-4.
- (42) Devlin AM, Cross JH, Harkness W, Chong WK, Harding B, Vargha-Khadem F, et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 2003 Mar;126(Pt 3):556-66.
- (43) Luders H, Schuele SU. Epilepsy surgery in patients with malformations of cortical development. *Curr Opin Neurol* 2006 Apr;19(2):169-74.

Capítulo 16

Electrodos hipocampales bilaterales en epilepsia del lóbulo temporal

José Fernando Zapata Berruecos¹
Marta Elena Jiménez Trujillo²

Introducción

En pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal es necesaria la correcta estimación de la zona epileptogénica. La localización y posterior eliminación de un foco epileptogénico se correlaciona con un pronóstico favorable en cirugía de epilepsia (1, 2, 3). En la epilepsia medial del lóbulo temporal, el video-EEG de superficie no aporta una definitiva lateralización en todos los casos y en algunos de ellos lleva a una falsa lateralización (4, 5, 6, 7, 8). Por lo tanto se hace necesario que algunos pacientes con epilepsia del lóbulo temporal por video-EEG de superficie, puedan requerir registro intracraneal, particularmente cuando las neuroimágenes no ayudan a localizar ni lateralizar (9, 10).

En algunas circunstancias, la combinación de varios estudios diagnósticos sugieren un foco epileptogénico, pero la precisa localización es incierta o hay datos discordantes que sugieren un foco secundario o una epilepsia multifocal. En esta situación, la implantación

¹ Médico, Msc. Matemáticas Aplicadas. Doctorado en Ciencias Médicas. Instituto Neurológico de Antioquia. Medellín. Colombia.

² Neuróloga, Neurofisióloga, Coordinadora Unidad de Neurofisiología, Programa de Cirugía de Epilepsia Instituto Neurológico de Antioquia. Medellín. Colombia.

de electrodos intracraneales es con frecuencia indicada para confirmar el origen de las crisis. Los electrodos subdurales y profundos representan el método más exacto para localizar la corteza epileptogénica, dado que no presentan las limitaciones de los electrodos de superficie como son la atenuación de la señal por el hueso, la piel y el líquido cefalorraquídeo, así como por artefactos musculares (11).

Las crisis del lóbulo temporal medial se originan en el hipocampo o región amígdalo-parahipocampal (12, 13,14). Varios estudios han reportado la utilidad de los electrodos subdurales y profundos para la localización y lateralización del foco epileptogénico en epilepsia del lóbulo temporal medial (15, 16, 17, 18,19). No existe todavía un consenso acerca del uso de electrodos profundos bilaterales, por lo que hay dos resultados de trabajos de investigación. El primero ha demostrado la eficacia de electrodos subdurales sin electrodos profundos para el diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal medial (20, 21, 15, 16). El segundo, apoya la idea que la actividad eléctrica detectada por los electrodos profundos no siempre se refleja por los electrodos subdurales (22, 23, 19). Un estudio con 22 pacientes demostró que existe alta concordancia en la lateralización de la zona de inicio ictal comparando electrodos subdurales vs electrodos profundos, sin embargo se encontró una falsa lateralización en 3 pacientes, sugiriendo que la lateralización del foco epileptogénico con solo electrodos subdurales puede generar errores diagnósticos (24). Remarca el estudio que cuando los electrodos subdurales subtemporales se ubican cerca de la región parahipocampal, hay una mejor exactitud en el diagnóstico con electrodos subdurales.

Existe el debate en los grupos de epilepsia en el mundo acerca del riesgo de la utilización de los electrodos profundos, ubicados en ambos hipocampos, con el fin de lateralizar la zona de inicio ictal en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial y resultados previos discordantes. La razón está en que, si bien aporta mayor exactitud para lateralizar la zona epileptogénica, generaría un daño potencial en el hipocampo sano, lo que puede llevar al paciente a tener consecuencias desde el punto de vista neuropsicológico y/o neurofisiológico. Sin embargo hay estudios que concluyen la seguridad tanto postoperatoria como en el seguimiento a largo plazo. Placantonakis evaluó 26 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, quienes tuvieron resección guiada por electrocorticografía, de los cuales 13 tuvieron electrodos profundos. Demostró que la electrocorticografía con electrodos subdurales y profundos bilaterales para la lateralización, es segura y efectiva (25). Es de tener en cuenta que para un resultado favorable es importante que el electrodo se encuentre realmente en la región medial del lóbulo temporal, ya que los registros obtenidos de los electrodos profundos son dependientes de una exacta ubicación en la amígdala y el hipocampo (26). García y González reportan su experiencia de 60 pacientes en la utilización de electrodos profundos en hipocampo, concluyendo que el procedimiento es fácil, seguro y confiable (27). Para la ubicación de los electrodos profundos hipocampales se utiliza un marco estereotáxico guiado por fusión de imágenes TAC/RNM. Este método tiene una dificultad instrumental debido al marco estereotáxico. En la última década los sistemas estereotáxicos sin marco guiados con neuro navegador se han utilizado para guiar la inserción de electrodos profundos, demostrando seguridad, exactitud y con ventajas prácticas sobre los sistemas con marco (28).



Indicaciones para el registro invasivo

Los electrodos profundos son considerados una medida efectiva para el estudio del foco epileptogénico. Son particularmente importantes para la lateralización de la zona de inicio ictal. Las indicaciones para invasión y las técnicas utilizadas varían entre escuelas y grupos de cirugía de epilepsia. Kral y colaboradores propone dentro de su algoritmo de manejo, las siguientes indicaciones para registro invasivo (29):

- Resultados no conclusivos o discordantes de los estudios no invasivos, especialmente cuando se han obtenido registros interictales e ictales del EEG.
- Ausencia de zona lesional por resonancia magnética de alta resolución o cuando hay lesiones no claramente distinguibles del tejido normal.
- Zona epileptogénica cercana a una zona elocuente.

Placantonakis reportó en su estudio 6 categorías como indicación para invasión (25):

- Foco ictal bilateral por videoEEG de superficie.
- Foco ictal unilateral por videoEEG de superficie, con actividad interictal contralateral frecuente que sugiera foco bilateral.
- Múltiples focos en un hemisferio según videoEEG de superficie, con RNM que muestre displasia neocortical contralateral.
- Foco ictal unilateral por videoEEG de superficie, con test de WADA que demuestre disfunción contralateral y RNM con esclerosis hipocampal contralateral.
- Foco ictal unilateral por videoEEG de superficie, con semiología ictal altamente sugestiva de inicio contralateral.
- Foco ictal unilateral por videoEEG de superficie, con RNM y PET que sugieran anomalías contralaterales.

Debido a que los electrodos profundos tienen una mayor exactitud gracias a técnicas estereotáxicas, es posible detectar crisis que se originen en estructuras profundas. Los electrodos subdurales pueden ser de utilidad cuando un foco epileptogénico neocortical es sospechoso. La ventaja de los electrodos subdurales sobre los electrodos profundos es su fácil implantación, que no requieren un equipo estereotáxico, la cobertura de una mayor área cortical y el menor riesgo para hemorragia, comparada con los electrodos profundos. La desventaja es la ubicación menos exacta debido a la técnica de inserción y a la incapacidad de registrar estructuras profundas.

En epilepsia del lóbulo temporal, los electrodos profundos son preferidos sobre los subdurales para lateralización de un foco hipocampal. Los electrodos subdurales son utilizados para definir la extensión y distribución de una zona epileptogénica neocortical en el lóbulo temporal. Los riesgos principales de registro intracraneal son las hemorragias intracerebrales, infecciones y el incremento en la presión intracraneal. La mortalidad es extremadamente rara (30). Un estudio con 116 pacientes sometidos a electrocorticografía, utilizando electrodos

subdurales y/o electrodos profundos, mostró complicaciones en el 3% de los pacientes con tirillas, el 13% de los pacientes con rejillas y el 0% de los pacientes con electrodos profundos, lo que habla del nivel de seguridad de estos procedimientos, particularmente de los electrodos profundos. Las complicaciones fueron infección, meningitis aséptica, hemorragia intracraneal, déficit neurológicos transitorios y estado epiléptico (31).

Protocolo del Instituto Neurológico de Antioquia, fase II de epilepsia refractaria

Cuando hay evidencia razonable de que el paciente tiene un foco epileptogénico resecable, pero la información obtenida de forma no invasiva es imprecisa y se requieren datos más específicos, se hace necesaria la implantación de electrodos intracraneales. Sus indicaciones, según el protocolo son:

Determinar la extensión y distribución de la zona epileptogénica

- Neuroimágenes normales
- La extensión de la zona irritativa epileptogénica e ictal es más amplia que la zona lesional.
- Varias zonas de inicio ictal
- Patología dual, en los cuales debe definirse cual es la zona epileptogénica
- Múltiples zonas lesionales o actividad epileptiforme interictal multifocal

Determinar la relación entre la zona epileptogénica y la zona elocuente.

Discordancia en la zona epileptogénica

- Lóbulo temporal: Medial vs Neocortical
- Zona de inicio ictal temporal bilateral independiente
- Zona de inicio ictal temporal con imágenes normales
- Extratemporal con rápida propagación a región temporal
- Extratemporal con imágenes normales
- EEG discordante de imágenes
- Zona sintomatogénica atípica.

Experiencia en el Instituto Neurológico de Antioquia de registro invasivo con electrodos profundos bilaterales

En un estudio con resultados preliminares, se analizó el patrón de diseminación electrocorticográfica ictal en pacientes con epilepsia medial temporal, con discordancia en la zona epileptogénica. Se incluyeron ocho pacientes sometidos a videoEEG con electrodos hipocampales bilaterales (figura 1), implantados con marco estereotáxico, vía occipital, longitudinal al hipocampo, en el periodo comprendido entre septiembre de 2009 y febrero de 2010.



Se evaluaron características de neuroimagen y del videoEEG de superficie y se determinó la secuencia de progresión y diseminación electrocorticográfica ictal (tabla 1).

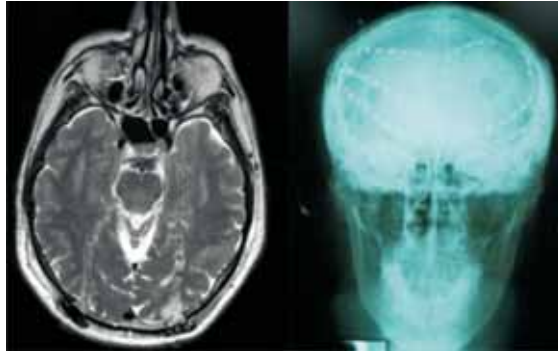


Figura 1. Ubicación longitudinal de electrodos hipocampales bilaterales (izquierda) y vista de un control radiológico en el que se aprecia los electrodos subdurales e hipocampales bilaterales (derecha).

Los resultados mostraron que la zona de inicio ictal en el videoEEG invasivo fue medial en todos los pacientes, hipocampal izquierda en seis de ellos. Solo en tres pacientes (37.5%) hubo concordancia entre el videoEEG de superficie y el videoEEG invasivo. La resonancia magnética evidenció alteración medial en la mitad de los pacientes; 75% concordantes con el videoEEG invasivo. La diseminación electrocorticográfica fue a neocortiza temporal (media a anterior) ipsilateral (62.5%), a hipocampo contralateral (50%) y a neocortiza temporal (media a anterior) contralateral (37.5%). En tres pacientes se observó diseminación a región temporal contralateral antes que a región ipsilateral.

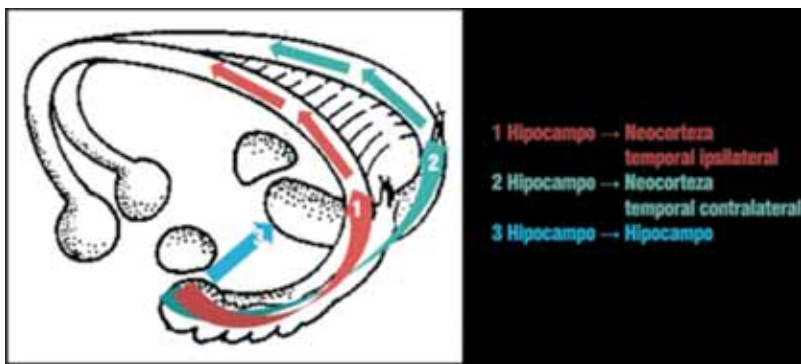


Figura 2. Esquema que muestra las posibles vías de diseminación de la actividad ictal desde el hipocampo

Tabla 1. Características electroencefalográficas y de neuroimagen en pacientes con registro de electrodos hipocampales bilaterales

Paciente No.	Neuroimagen (RNM 1.5 T) ^a	WADA (Dominancia memoria)	Zona inicio ictal videoEEG superficie	Zona inicio ictal VideoEEG invasivo	Secuencia diseminación electrocorticográfica ictal ^f
1	Normal	Izquierdo	Temporal izquierdo	Hipocampo izquierdo	HI ^d
2	Normal	Bilateral	Bitemporal predominio derecho	Hipocampo izquierdo	HI→TNMI→TNAI HI→TNMI→TNAI→HD→TNMD→TNAD
3	EMTB ^b	No concluyente	Temporal izquierdo	Hipocampo derecho	HD ^d
4	Normal	Bilateral	Temporal izquierdo	Hipocampo izquierdo	HI→HD→TNMI→TNAI→TNMD→TNAD HI→TNMI→TNAI→TNMD→TNAD
5	EMTI	Bilateral	Fronto-temporal derecho	Hipocampo izquierdo	HI→HD→TNMI→TNAI→TNMD→TNAD HI→TNMI→TNAI→TNMD→TNAD
6	EMTD	Bilateral	Temporal izquierdo	Hipocampo derecho	HI→HD→TNMI→TNAI→TNMD→TNAD HD→HI→TNMI→TNAI
7	EMTI	Bilateral	Bitemporal	Hipocampo izquierdo	HI→TNMI→TNAI
8	Encefalomalacia frontal derecha	Derecho	Temporal izquierdo	Hipocampo izquierdo	HI→TNMI→TNAI→TNMD→TNAD

a Imágenes de Resonancia Magnética

b EMTB: esclerosis mesial bitemporal – EMTI: esclerosis mesial temporal izquierda – EMTD: esclerosis mesial temporal derecha

c HI: hipocampo izquierdo – TNMI: temporal neocortical medio izquierdo – TNAI: temporal neocortical anterior izquierdo

HD: hipocampo derecho – TNMD: temporal neocortical medio derecho – TNAD: temporal neocortical anterior derecho

d Registro con electrodos hipocampales únicamente (sin tirillas subdurales)

El patrón de diseminación ictal del hipocampo, según el análisis de la secuencia, sigue dos vías (figura 2 y 3): a la neocorteza temporal, de región posterior a anterior, siguiendo la vía del fórnix y a la región temporal contralateral. La secuencia de diseminación electrocorticográfica en epilepsia medial temporal podría explicar los falsos reconocimientos en lateralidad del videoEEG de superficie así como la secuencia semiológica ictal.

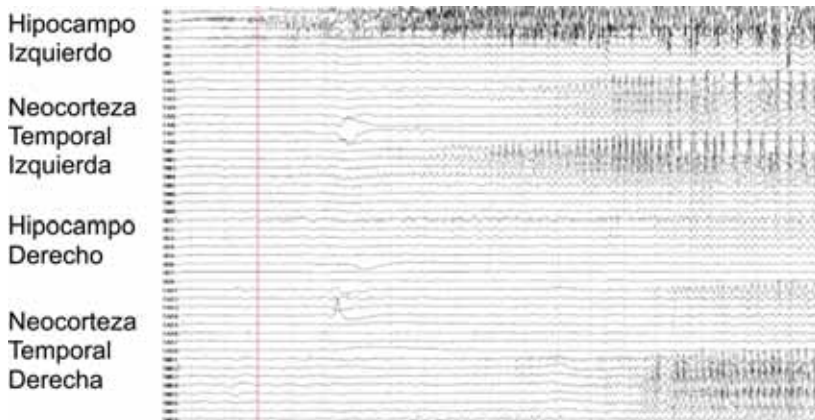
De igual forma se analizó la semiología ictal para la estimación de la zona epileptogénica en epilepsia refractaria del lóbulo temporal. Se seleccionaron las crisis electrográficas sintomáticas de pacientes sometidos a videoEEG con electrodos hipocampales bilaterales y tirillas subdurales. Dos evaluadores, de manera ciega con respecto al registro electrocorticográfico y su interpretación (prueba de oro), revisaron los videos y evaluaron la secuencia temporal y los síntomas y signos lateralizantes en las fases ictal y postictal para estimar la zona epileptogénica por semiología.

En total se evaluaron 44 crisis; 65.9% hipocampales izquierdas y las restantes, hipocampales derechas. El 79.5% de las crisis fueron adecuadamente localizadas como mediales por semiología ictal; las erróneamente clasificadas se identificaron como temporales neocorticales (seis) y frontales (tres). En diez crisis (22.7%) no fue posible establecer lateralidad por clínica;



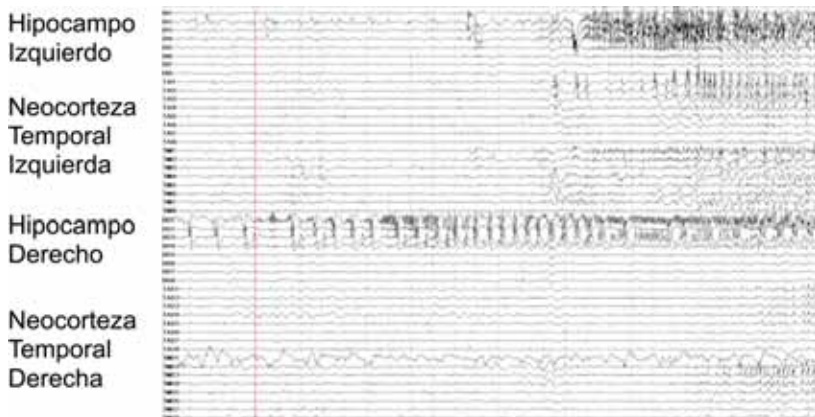
en las restantes, la exactitud diagnóstica de la semiología ictal para lateralidad fue de 70.6% y el índice de concordancia kappa de 0.4. El intervalo entre el inicio de la crisis electrográfica y la crisis clínica fue de 7 segundos (RIQ: 4-10). El signo clínico de inicio de crisis más frecuente fue el automatismo (47.7% oroalimentario, 36.4% motor y 9.1% afectivo); siendo el motor, sin oroalimentario en secuencia, un signo con valor predictivo lateralizante izquierdo de 100%. Los resultados preliminares demuestran que la discriminación adecuada de la secuencia semiológica ictal es una herramienta diagnóstica útil para localización y lateralización de las crisis en epilepsia refractaria del lóbulo temporal.

Figura 3. Hallazgos del videoEEG invasivo, secuencia de progresión diseminación.



A. Diseminación electrográfica ictal desde el hipocampo izquierdo hasta la neocorteza ipsilateral y posteriormente de forma contralateral. En este caso, hay concordancia entre el lado de inicio por electrodos subdurales y por electrodos hipocampales.

B. Diseminación electrográfica ictal desde el hipocampo derecho hasta el hipocampo y neocorteza contralaterales, antes de registrarse en la neocorteza ipsilateral. Nótese que en este caso no hay concordancia entre la zona de inicio ictal por electrodos subdurales y la zona de inicio ictal por electrodos hipocampales, lo que llevaría a una falsa lateralización.



Conclusiones

El uso de electrodos profundos bilaterales es de importancia para la correcta lateralización de la zona de inicio ictal en pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal y discordancia en la zona epileptogénica. El uso de electrodos subdurales temporales bilaterales para la lateralización tiene el riesgo de una falsa lateralización. La adecuada confrontación de las distintas pruebas diagnósticas no invasivas permite al staff de epilepsia refractaria la selección de los mejores candidatos para una fase II de cirugía de epilepsia, los cuales tienen que ser analizados de forma individualizada. Se propone unas indicaciones de invasión para la lateralización de la zona de inicio ictal en pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal, teniendo en cuenta los resultados de videoEEG, RNM y Test de WADA:

1. Zona de inicio ictal unilateral y zona lesional negativa
2. Zona de inicio ictal unilateral y zona lesional contralateral
3. Zona de inicio ictal unilateral y zona lesional bilateral, con dominancia de memoria ipsilateral o bilateral
4. Zona de inicio ictal bilateral y zona lesional negativa
5. Zona de inicio ictal bilateral y zona lesional unilateral con dominancia de memoria ipsilateral

La utilización de electrodos subdurales o profundos depende del conjunto de pruebas diagnósticas adicionales, que permitan establecer una hipótesis contundente para localización y lateralización. En el caso de invasión para lateralización, especialmente utilizando electrodos profundos, se hace necesario un cuidadoso seguimiento a mediano y largo plazo por imágenes y evaluación neuropsicológica para establecer el posible impacto, estructural y cognitivo, que hasta el momento con estudios en diversos grupos de epilepsia, no ha arrojado resultados que lo proscriban.

Bibliografía

1. Kallakatta, R, y otros. *Long-term seizure outcome and its predictors in patients with recurrent seizures during the first year after temporal lobe resective epilepsy surgery*. 2011, *Epilepsia*, págs. 1-8.
2. Kahane, P y Bartolomei, F. *Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: lessons from depth EEG recordings*. 2010, *Epilepsia*, Vol. 51 (suppl 1), págs. 59-62.
3. Aull-Watschinger, S, y otros. *Outcome predictors for surgical treatment of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis*. 2008, *Epilepsia*, Vol. 49, págs. 1308-1316.
4. Alssadi, TM, y otros. *False lateralization by subdural electrodes in two patients with temporal lobe epilepsy*. 2001, *Neurology*, Vol. 57, págs. 532-534.
5. Sammaritano, M, y otros. *False lateralization by surface EEG of seizure onset in patients with temporal lobe epilepsy and gross focal cerebral lesions*. 1987, *Ann Neurol*, Vol. 21, págs. 361-369.
6. Napolitano, CE y Orriols, MA. *Graduated and sequential propagation in mesial temporal epilepsy: analysis with scalp ictal EEG*. 2010, *J Clin Neurophysiol*, Vol. 27(4), págs. 285-291.
7. McIntyre, DC y K, Gilby. *Mapping seizure pathways in the temporal lobe*. 2008, *Epilepsia*, Vol. 49, págs. 23-30.



8. Napolitano, CE y Orriols, M. *Two types of remote propagation in mesial temporal epilepsy: analysis with scalp ictal EEG*. 2008, J Clin Neurophysiol, Vol. 25, págs. 69-76.
9. Engel, Jr J y Ojemann, GA. *Surgical treatment of the epilepsies*. [ed.] Jr J Engel. New York : Raven, 1993, págs. 319-329.
10. Immonen, A, y otros. *Long-term epilepsy surgery outcomes in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy*. 2010, Epilepsia, Vol. 51, págs. 2260-2269.
11. Engel, AK, Moll, CK y Fried, I, Ojemann, GA. *Invasive recordings from the human brain: clinical insights and beyond*. 2005, Nat Rev Neurosci, Vol. 6, págs. 35-47.
12. Gates, JR y Cruz-Rodriguez, J. *Mesial temporal sclerosis: pathogenesis, diagnosis, and management*. 1990, Epilepsia, Vol. 31 (suppl), págs. S55-S66.
13. Thom, M, y otros. *Mesial temporal lobe epilepsy: How do we improve surgical outcome?* 2010, Ann Neurol, Vol. 68, págs. 424-434.
14. Mathern, GW y Babb, TL. *The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy*. 1996, Epilepsy Res, Vol. 26, págs. 151-161.
15. Luders, H, y otros. *Subdural electrodes in the presurgical evaluation for surgery of epilepsy*. 1992, Epilepsy Res, Vol. 5 (suppl), págs. 147-156.
16. Shimuzu, H, y otros. *Mesial temporal subdural electrode as a substitute for depth electrode*. 1992, Surg Neurol, Vol. 38, págs. 186-191.
17. Noachtar, S y Rémi, J. *The role of EEG in epilepsy: a critical review*. 2009, Epilepsy Behav, Vol. 15, págs. 22-33.
18. Blatt, DR, Roper, SN y Friedman, WA. *Invasive monitoring of limbic epilepsy using stereotactic depth and subdural strip electrodes*. 1997, Surg Neurol, Vol. 48, págs. 74-79.
19. Brekelmans, GJF, y otros. *Comparison of combined versus subdural or intracerebral electrodes alone in presurgical focus localization*. 1998, Epilepsia, Vol. 39, págs. 1290-1301.
20. Hsu, PW, y otros. *Electrocorticographic monitoring as an alternative tool for the pre-surgical evaluation of patients with bi-temporal epilepsy*. 2010, Chang Gung Med J, Vol. 33, págs. 194-200.
21. Rosenbaum, TJ, y otros. *Subdural electrodes for seizure focus localization*. 1996, neurosurgery, Vol. 39, págs. 327-334.
22. Sperling, M y O'Connor, M. *Comparison of depth and subdural electrodes in recording temporal lobe seizures*. 1989, Neurology, págs. 1497-1504.
23. Spencer, SS, y otros. *Combined depth and subdural electrode investigation in uncontrolled epilepsy*. 1990, Neurology, Vol. 40, págs. 74-79.
24. Eisenschenk, S, y otros. *Lateralization of temporal lobe foci: depth versus subdural electrodes*. 2001, Clin neurophysiol, Vol. 112, págs. 836-844.
25. Placantonakis, DG, y otros. *Bilateral intracranial electrodes for lateralizing intractable epilepsy: efficacy, risk, and outcome*. 2010, Neurosurgery, Vol. 66, págs. 274-283.
26. McCarthy, G, Spencer, DD y Riker, RJ. *The stereotaxic placement of depth electrodes in epilepsy*. H Luders. *Epilepsy surgery*. New York : Raven, 1991, págs. 385-393.
27. García-Marín, V y González-Feria, L. *Depth electroencephalography in selection of refractory epilepsy for surgery. Our experience with the suboccipital approach*. 2000, Neurol Neurochir Pol, Vol. 34 (suppl 8), págs. 31-39.
28. Murphy, MA, O'Brien, TJ y Cook, MJ. *Insertion of depth electrodes with or without subdural grids using frameless stereotactic guidance systems-technique and outcome*. 2002, British J Neurosurg, Vol. 16(2), págs. 119-125.
29. Kral, T, y otros. *Preoperative evaluation for epilepsy surgery (Bonn Algorithm)*. 2002, Zentrabl Neurochir, Vol. 63, págs. 106-110.

30. Dihel, B y Luders, H. *Temporal lobe epilepsy: when are invasive recordings needed?* 2000, *Epilepsia*, Vol. 41, págs. S61-S74.
31. Burneo, JG, y otros. *Morbidity associated with the use of intracranial electrodes for epilepsy surgery.* 2006, *Can J Neurol Sci*, Vol. 33, págs. 223-227.
32. Lieb, JP, y otros. *Surface and deep EEG correlates of surgical outcome in temporal lobe epilepsy.* 1981, *Epilepsia*, Vol. 22, págs. 515-538.
33. Spencer, SS, y otros. *The localizing value of depth electroencephalography in 32 refractory epileptic patients.* 1982, *Ann Neurol*, Vol. 12, págs. 248-253.
34. Spencer, SS, y otros. *Reliability and accuracy of localization by scalp ictal EEG.* 1985, *Neurology*, Vol. 35, págs. 1567-1575.
35. Wyler, AR, y otros. *Subdural strip electrodes for localizing epileptic foci.* 1984, *J Neurosurg*, Vol. 60, págs. 1195-1200.
36. So, N. Depth electrode studies in mesial temporal epilepsy. H Luders. *Epilepsy surgery.* New York : Raven, 1992, págs. 371-383.
37. Wyllie, E. Intracranial EEG and localization studies. *The treatment of epilepsy: principles and practice.* Baltimore : Williams & Williams, 1997, 988-999.

Capítulo 17

Exploración sensorial en pacientes con epilepsia

Margarita Minou Baéz Martín¹

Introducción

Los trastornos sensoriales no constituyen el motivo de consulta en la mayor parte de los pacientes con epilepsia, aunque son elementos de valor en la localización de la zona epileptogénica, en algunas epilepsias focales.

Su estudio puede aportar información valiosa en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la enfermedad. Las alteraciones en áreas del cerebro relacionadas con el procesamiento de información sensorial pueden dar lugar a la aparición de una crisis; a su vez, no se excluye la posibilidad de que la presencia de una alta frecuencia de crisis, durante periodos prolongados, puedan conducir a disfunción en uno o más sistemas sensoriales.

Son diversas las entidades en las que coexisten la epilepsia y los trastornos sensoriales, sin que se pueda establecer una relación causa efecto entre estos problemas. En cambio, son bien conocidos y documentados en la literatura muchos de los trastornos sensoriales que pueden aparecer en los pacientes epilépticos, secundariamente al tratamiento medicamentoso o qui-

¹ Médica especialista de II grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora e Investigadora Auxiliar Servicio Neurofisiología Clínica y laboratorio de Potenciales Evocados. Centro Internacional de Restauración Neurológica. Programa Cirugía de Epilepsia Centro internacional de Restauración Neurológica CIREN. Grupo de Estudio en Neurociencias Iberoamericano en red, Habana. Cuba.

rúrgico. Por tanto, proponemos presentar de forma resumida algunos de los aspectos antes mencionados, tratando de llamar la atención sobre su repercusión en la calidad de vida del paciente epiléptico.

Estimulación sensorial y epileptogénesis

La relación que puede existir entre estimulación sensorial y epileptogénesis, se ha apoyado fundamentalmente en los resultados obtenidos mediante la experimentación con animales. La inhibición de la epileptogénesis focal puede ser producida mediante la aplicación de estímulos sensoriales específicos, aplicados puntualmente durante la fase del aura, de manera que la despolarización de neuronas en áreas muy próximas a la zona de inicio ictal bloquearía la propagación de la actividad paroxística en la vecindad, abortando la crisis. En cambio, la aplicación de estímulos sensoriales en un grupo de neuronas potencialmente “epilépticas” podría resultar el disparador de la crisis. Todo lo anterior sugiere que el hecho de que se produzca uno u otro evento dependerá en última instancia del estado de activación neuronal (1).

Los episodios provocados por estimulación sensorial se observan, por ejemplo, durante las llamadas crisis reflejas, que responden a la aplicación de estímulos sensoriales diversos. Estos pueden ser fundamentalmente:

- **Visuales:** estimulación luminosa intermitente (destellos, TV, video-juegos), patrones visuales, e incluso colores (especialmente el color rojo).
- **Auditivos:** presentación de sonidos inesperados, o sonidos específicos como la música o algunas voces.
- **Somestésicos:** Estimulación táctil o térmica prolongada, palmadas breves.

La estimulación sensorial puede resultar útil además para la evaluación de niños en status epiléptico, tratados con altas dosis de barbitúricos, considerando que la reacción a los estímulos sensoriales, desde el punto de vista clínico y electroencefalográfico, podría tener implicaciones en el manejo del status epiléptico refractario (2).

Principales síntomas ictales sensoriales en la epilepsia

En los pacientes que padecen epilepsia pueden aparecer síntomas de prácticamente cualquiera de los sistemas sensoriales, esto no significa que su origen se limite justamente al área cortical relacionada con la modalidad en cuestión. Atendiendo a la modalidad sensorial los síntomas pueden ser:

Visuales

Positivos: alucinaciones simples (relacionadas con color, forma, luminosidad), alucinaciones complejas, ilusiones perceptivas (palinopsias, dismorfopsias, alestesia visual).

Negativos: Pérdida de visión total o parcial (escotomas, hemianopsia).

Auditivos: Alucinaciones, ilusiones (palinacusia, zumbidos de oídos, ronquidos).



Somestésicos: Parestesias con distribución somatotópica (entumecimiento, hormigueo, pinchazos o corrientazos), sensación de movimiento, sensaciones térmicas y dolorosas.

Otros: Sensaciones vertiginosas, alucinaciones olfatorias, alucinaciones gustativas, y sensaciones viscerales.

Muchos de estos síntomas permiten apoyar el diagnóstico diferencial de otras entidades, como podrían ser por ejemplo los síntomas visuales en la migraña y en los ataques isquémicos transitorios, que se distinguen básicamente por su forma de presentación, duración, y progresión o fenómeno de “marcha” (3).

Exploración sensorial

La herramienta electrofisiológica por excelencia para el estudio de los sistemas sensoriales lo constituyen los potenciales relacionados a eventos que abarcan el registro de la actividad eléctrica cerebral provocada por estímulos sensoriales vinculados a su procesamiento primario (potenciales exógenos) o a la ejecución de una tarea (potenciales endógenos). Los más utilizados dentro del primer grupo son el potencial evocado auditivo de tallo cerebral (PEATC), el potencial evocado visual (PEV), y el potencial evocado somatosensorial (PESS).

Cuando de epilepsia se trata, estos potenciales son utilizados básicamente para evaluar los estados de hiperexcitabilidad neuronal a nivel de corteza cerebral y apoyar el diagnóstico de las epilepsias mioclónicas, mediante la búsqueda de los llamados potenciales gigantes en las modalidades visual y somestésica (4-6). Estas respuestas de gran amplitud podrían expresar la depresión de los mecanismos inhibitorios intracorticales de tipo gabaérgico, la existencia de colateralización recurrente aberrante en respuesta a la pérdida neuronal, o simplemente la disfunción de estructuras subcorticales que modulen la actividad de la corteza cerebral, entre otras hipótesis alternativas (7).

Sin embargo, se reportan en la literatura alteraciones funcionales de los sistemas sensoriales, evidenciadas por potenciales evocados, más allá del incremento marcado en su amplitud. Por ejemplo, un estudio encontró que en pacientes con epilepsia idiopática recién diagnosticados el acortamiento de latencia en la onda N75 conjuntamente con incremento de amplitud en la onda P100 del PEV en los casos con epilepsia fotosensible, y prolongación de latencia en la onda P100 sin variaciones en su amplitud en los pacientes no fotosensibles. Estos autores atribuyen sus resultados a alteraciones en uno o más sistemas de neurotransmisores (GABA, Dopamina) o a daños morfológicos sutiles como microdisgenesias (8), ahora conocidas como malformaciones ligeras del desarrollo cortical.

Con relación al sistema auditivo los resultados son un tanto contradictorios, especialmente a nivel del tallo cerebral. La mayoría de los autores reportan pocas modificaciones del PEATC y de la respuesta de latencia media (PEALM), no así para los componentes de larga latencia relacionados con la onda N1 (9) y el componente *mismatch negativity* (10). Estos resultados divergentes están probablemente relacionados con la localización de la zona epileptogénica y con el tipo de crisis que presentaban los pacientes estudiados.

La evaluación de un grupo de niños con epilepsia rolándica benigna, en los que se midieron las respuestas auditivas de corta y larga latencia mostró la integridad funcional de la vía

a nivel de tallo encefálico y cortical, en cambio la exploración del *mismatch negativity* tuvo un comportamiento diferenciado: normal para tonos y ausente para las palabras, de donde se deduce que existe en estos pacientes una disfunción de la corteza auditiva no primaria, lo que puede constituir un factor de riesgo para el aprendizaje (10).

En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal hemos encontrado diferencias significativas en la latencia absoluta de las ondas III y V del PEATC, con incremento en la duración de los intervalos interpicos fundamentales, y reducción en la amplitud de la onda III al compararlos con un grupo de sujetos sanos, por lo que asumimos que existe un compromiso funcional de estructuras a nivel de tallo encefálico que no están directamente relacionadas con la zona epileptogénica (11). Un ejemplo de lo anterior se muestra en la Figura 1.

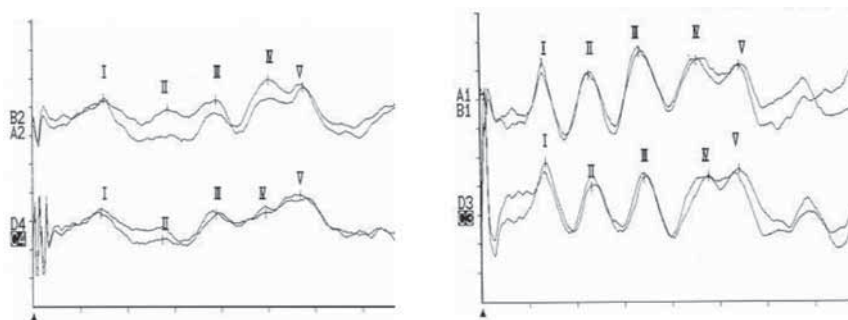


Figura 1. Registro del PEATC en un paciente epiléptico (A) y en un sujeto sano pareado en sexo y edad (B). Laboratorio Potenciales Evocados, CIREN.

De forma análoga se pudo comprobar en estos pacientes una significativa prolongación de latencia de todos los componentes del PEALM, lo que apunta hacia un deterioro funcional de las áreas relacionadas con su génesis cuando la localización de la zona de inicio ictal involucra al lóbulo temporal (12).

Informes de otros autores, son parcialmente congruentes con los hallazgos anteriores, de donde se concluye que el polo temporal participa en el proceso de activación-inhibición auditiva (13).

Resulta interesante y atípico el reporte de otra investigación, en la cual utilizan las técnicas electrofisiológicas auditivas para la evaluación del umbral de audición. Estos autores encontraron una elevación del umbral de audición en el 30.1 % de los pacientes epilépticos estudiados con PEATC, y en el 40.7 % con PEALM, a pesar de tener audiometrías tonales normales. El umbral de audición estuvo más elevado en los pacientes con epilepsia generalizada idiopática y menos en aquellos con epilepsia del lóbulo temporal, lo que podría atribuirse a un trastorno en el sistema de neurotransmisores a nivel del tallo encefálico u otras estructuras subcorticales, aunque no se descarta la posibilidad de un efecto inhibitorio de la vía auditiva eferente sobre la aferencia sensorial (14).



Un ejemplo del uso de la evaluación somestésica se presenta en otro estudio, en el cual se buscó el PESS del mediano en niños con síndrome de West, proponiendo que la ausencia persistente del componente cortical en el examen de seguimiento podría constituir un signo de mal pronóstico (15).

Alteraciones sensoriales secundarias al tratamiento farmacológico.

La mayor parte de estas alteraciones están relacionadas al funcionamiento del sistema visual. Particularmente se reportan defectos del campo visual, visión borrosa, alteración en la percepción de los colores, aunque también se observan con frecuencia diplopia, nistagmo y trastornos de la convergencia ocular (16), que han sido adecuadamente evaluados mediante las técnicas de exploración como electrooculograma, electrorretinograma, y PEV, incluso con estímulos especialmente diseñados para niños (17).

Se conoce que la vigabatrina (VGB) es el fármaco antiepiléptico (FAE) que con mayor frecuencia provoca defectos del campo visual, lo que no excluye a otros como el valproato, y la carbamazepina, por sus probables efectos a nivel de retina (18). El defecto consiste en una constricción concéntrica bilateral del campo visual periférico de intensidad variable, y se puede presentar hasta en un 50% de sujetos.

Se ha conjeturado que más que un efecto secundario debido a la toxicidad del medicamento, la constricción del campo visual sea parte de una reacción idiosincrática a la VGB, si se considera que muchos sujetos expuestos a altas dosis durante largos periodos de tiempo no desarrollan nunca el defecto visual (19).

Teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio con respecto al uso de este fármaco, se ha propuesto observar una serie de recomendaciones que incluyen valorar su empleo en pacientes con resistencia demostrada a otros tratamientos y que no sean candidatos a otras terapias, evaluar la función retiniana antes y durante el tratamiento con VGB, evidenciar la eficacia de la VGB en los 3 primeros meses de su uso (tiempo mínimo en que puede comenzar a observarse la retinopatía por VGB), descontinuar su uso si no existe una reducción importante de las crisis durante este período de prueba, y finalmente sistematizar la evaluación de la función retiniana y del campo visual para informar a los pacientes que continúan la terapia con VGB sobre esta relación riesgo-beneficio (19).

Otros FAE como las benzodiazepinas, lamotrigina, topiramato, y fenitoína están asociados a otros trastornos visuales.

En relación con el sistema auditivo los FAE carbamazepina, fenobarbital, y fenitoína tienen efectos demostrados a través del PEATC sobre estructuras del tallo cerebral (20), al igual que el valproato y en menor medida la vigabatrina (21). Con relación a este último fármaco existe un reporte de un caso que presentó una pérdida auditiva sensorineural bilateral, reversible, acompañada de la constricción del campo visual (22).

La carbamazepina puede provocar además la inducción de un déficit transitorio para la percepción de tonos (23), el incremento en duración de los intervalos interpicos del PEATC

reversible con el uso de la oxcarbazepina (24), y un grado variable de neurotoxicidad fetal en hijos de mujeres tratadas con carbamazepina durante el embarazo. Esto último fue confirmado por la correlación encontrada entre los niveles séricos de carbamazepina en el tercer trimestre de embarazo y la latencia de las ondas III y V, así como la duración del intervalo I-V en el PEATC de los recién nacidos (23-25).

Alteraciones sensoriales secundarias al tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de pacientes con epilepsia fármaco-resistente puede involucrar estructuras relacionadas con el procesamiento sensorial.

Uno de los defectos más comunes es la alteración del campo visual que se produce en los pacientes sometidos a lobectomía temporal anterior dada la relación anatómica de las radiaciones ópticas (particularmente del Asa de Meyer) con el lóbulo temporal. Puede ocurrir una cuadrantanopsia homónima superior contralateral al lado de la resección, y en dependencia de la magnitud del área reseçada puede llegar a producir una hemianopsia homónima. Estos defectos han sido clásicamente monitoreados mediante perimetría, aunque la tendencia actual es a evaluar la trayectoria de la vía mediante imágenes de resonancia magnética por tensor de difusión incluso antes de la intervención, para informar al paciente de qué posibilidades tiene de quedar con esta secuela (26;27).

En estudio con 24 pacientes sometidos a lobectomía temporal se halló una estrecha asociación entre los defectos del campo visual, detectados por perimetría, y las características del potencial evocado visual obtenido con estimulación parcial (cuadrantes), los que correlacionaron además con el volumen de tejido reseçado en el giro temporal medio e inferior, hipocampo y parahipocampo (28).

Las corticectomías pueden provocar defectos sensitivos en dependencia del área extirpada. En un estudio retrospectivo se informaron las secuelas sensitivas que se presentaron durante el postoperatorio inmediato y a largo plazo en 22 niños con epilepsia focal intratable cuya zona epileptogénica se localizó en la corteza rolándica, la alteración más común fue la pérdida de la sensibilidad en el hemicuero contralateral al lado de la resección (29).

Otro procedimiento que puede influir en el funcionamiento de los sistemas sensoriales es la estimulación del nervio vago. Los sistemas sensoriales auditivo, visual y somestésico fueron evaluados mediante potenciales evocados multimodales en un estudio preliminar de 3 pacientes con epilepsia fármaco-resistente sometidos a la estimulación crónica del nervio vago, encontrándose un incremento en la duración del tiempo de conducción central en sus vías, lo que puede estar en correspondencia con una reducción en su excitabilidad provocada por la estimulación vagal (30).



Consideraciones finales

La exploración de las funciones sensoriales en los pacientes con epilepsia puede constituir una herramienta útil en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad. Las secuelas en el funcionamiento de los sistemas sensoriales derivadas de los diferentes tratamientos no limitan su uso, pero deben ser reducidas en lo posible, para lograr una mejor calidad de vida en los pacientes.

Bibliografía

- (1) Wolf P. From precipitation to inhibition of seizures: rationale of a therapeutic paradigm. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 1:15-6.
- (2) Dan B, Boyd SG. Stimulus-sensitive burst-spiking in burst-suppression in children: implications for management of refractory status epilepticus. *Epileptic Disord* 2006; 8: 143-50.
- (3) Bajwa R, Jay WM, Asconape J. Neuro-ophthalmologic manifestations of epilepsy. *Semin Ophthalmol* 2006; 21: 255-61.
- (4) Regragui W, Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M. Cortical tremor (FCMTE: familial cortical myoclonic tremor with epilepsy). *Neurophysiol Clin* 2006; 36: 345-9.
- (5) Kasai K, Onuma T, Kato M, Kato T, Takeya J, Sekimoto M, et al. Differences in evoked potential characteristics between DRPLA patients and patients with progressive myoclonic epilepsy: preliminary findings indicating usefulness for differential diagnosis. *Epilepsy Res* 1999; 37: 3-11.
- (6) Kobayashi K, Iyoda K, Ohtsuka Y, Ohtahara S, Yamada M. Longitudinal clinicoelectrophysiologic study of a case of Lafora disease proven by skin biopsy. *Epilepsia* 1990; 31: 194-201.
- (7) Baez-Martin MM, Morales-Chacón L, Gomez-Fernandez L., Cabrera-Abreu I, Alvarez-Gonzalez L., Araujo F. Giant evoked potentials. *Rev Neurol* 2001 ; 33: 1120-5.
- (8) Genc BO, Genc E, Guney F, Ilhan N. Pattern-reversal visual evoked potentials in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1219-23.
- (9) Japaridze G, Kvernadze D, Geladze T, Kevanishvili Z. Auditory brain-stem response, middle-latency response, and slow cortical potential in patients with partial epilepsy. *Seizure* 1997; 6: 449-56.
- (10) Boatman DF, Trescher WH, Smith C, Ewen J, Los J, Wied HM, et al. Cortical auditory dysfunction in benign rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1018-26.
- (11) Cabrera-Abreu I, Baez-Martin MM, Morales-Chacon LM. Características del potencial evocado auditivo de tallo cerebral en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Mex Neuroci* 2004; 5: 294-7.
- (12) Baez-Martin MM, Cabrera-Abreu I. [Effects of lobectomy on the auditory mid-latency response in temporal lobe epileptic patients]. *Rev Neurol* 2005 16; 41: 81-5.
- (13) Bougeard R, Fischer C. The role of the temporal pole in auditory processing. *Epileptic Disord* 2002; 4 Suppl 1: S29-32.
- (14) Soliman S, Mostafa M, Kamal N, Raafat M, Hazzaa N. Auditory evoked potentials in epileptic patients. *Ear Hear* 1993; 14: 235-41.
- (15) Shiroma N, Fukumizu M, Sugai K, Sasaki M, Kaga M. [Serial median nerve SEPs and SSEPs in patients with West syndrome]. *No To Hattatsu* 2004; 36: 45-8.
- (16) Verrotti A, Manco R, Matricardi S, Franzoni E, Chiarelli F. Antiepileptic drugs and visual function. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 353-60.

- (17) Harding GF, Spencer EL, Wild JM, Conway M, Bohn RL. Field-specific visual-evoked potentials: identifying field defects in vigabatrin-treated children. *Neurology* 2002; 58: 1261-5.
- (18) Verrotti A, Lobefalo L, Tocco AM, Spalice A, Gallenga PE, Chiarelli F, et al. Color vision and macular recovery time in epileptic adolescents treated with valproate and carbamazepine. *Eur J Neurol* 2006; 13: 736-41.
- (19) Wheless JW, Ramsay RE, Collins SD. Vigabatrin. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 163-72.
- (20) Panjwani U, Singh SH, sel VW, Gupta HL, Mukhopadhyay S, Thakur L. Brainstem auditory evoked potentials in epileptics on different anti-epileptic drugs. *Indian J Physiol Pharmacol* 1996; 40: 29-34.
- (21) Zgorzalewicz M, Galas-Zgorzalewicz B. Visual and auditory evoked potentials during long-term vigabatrin treatment in children and adolescents with epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 2150-4.
- (22) Papadeas E, Polychronopoulos P, Papatathanasopoulos P, Frimas C, Pharmakakis N, Paschalis C. Sensorineural hearing loss: a reversible effect of vigabatrin. *Neurology* 2003; 61: 1020-1.
- (23) Tateno A, Sawada K, Takahashi I, Hujiiwara Y. Carbamazepine-induced transient auditory pitch-perception deficit. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 131-4.
- (24) Clemens B, Menes A, Nagy Z. Objective assessment of neurotoxicity while shifting from carbamazepine to oxcarbazepine. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 324-9.
- (25) Poblano A, Belmont A, Sosa J, Ibarra J, Rosas Y, Lopez V, et al. Effects of prenatal exposure to carbamazepine on brainstem auditory evoked potentials in infants of epileptic mothers. *J Child Neurol* 2002; 17: 364-8.
- (26) Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, Symms MR, Boulby PA, Wheeler-Kingshott CA, et al. MR tractography predicts visual field defects following temporal lobe resection. *Neurology* 2005; 65: 596-9.
- (27) Chen X, Weigel D, Ganslandt O, Buchfelder M, Nimsky C. Prediction of visual field deficits by diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy surgery. *Neuroimage* 2009; 45: 286-97.
- (28) Baez Martin MM, del Carmen Perez TY, Chacon LM, Diaz BE, Trapaga-Quincoses O, Maeso IG, et al. Innovative evaluation of visual field defects in epileptic patients after standard anterior temporal lobectomy, using partial field visual evoked potentials. *Epilepsy Res* 2010; 90: 68-74.
- (29) Benifla M, Sala F, Jr, Jane J, Otsubo H, Ochi A, Drake J, et al. Neurosurgical management of intractable rolandic epilepsy in children: role of resection in eloquent cortex. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr* 2009; 4: 199-216.
- (30) Rysz A, Koszewski W. [The effect of chronic Vagus Nerve Stimulation (VNS) on the central conduction time assessed by multimodal evoked potentials in patients with drug resistant epilepsy: preliminary report]. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37:1113-25.

Capítulo 18

Importancia del procedimiento con Amobarbital intracarotídeo en la evaluación prequirúrgica del paciente con epilepsia del lóbulo temporal

Luz Marina Galeano Toro¹
Mónica María Massaro Ceballos²
Marta Elena Jiménez Jaramillo³

La meta de la cirugía de epilepsia es reducir la frecuencia de presentación de crisis en el paciente; sin embargo, debe evaluarse el posible riesgo de decremento en la capacidad cognitiva, particularmente cuando se contempla la realización de lobectomía temporal anterior o amigdalohipocampectomía.

El Procedimiento de Amobarbital intracarotídeo (PAI) o Test de Wada, se considera la prueba de oro para lateralizar las funciones de lenguaje y memoria en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia. En los últimos años, más de medio siglo después de la introducción del PAI por Juhn Wada en 1949, se debate sobre sus aplicaciones clínicas frente a otras técnicas como la Resonancia Magnética funcional (RMf).

¹ Psicóloga, Msc en Neuropsicología Clínica, Neuropsicóloga Clínica Instituto Neurológico de Antioquia. Medellín. Colombia.

² Médica, Msc en Epidemiología, Coordinadora Investigación y Docencia Instituto Neurológico de Antioquia. Medellín. Colombia.

³ Neuróloga, Neurofisióloga, Coordinadora Unidad de Neurofisiología, Programa de Cirugía de Epilepsia Instituto Neurológico de Antioquia. Medellín. Colombia.

Se describe el procedimiento del PAI, su utilidad, beneficios y limitaciones; alternativas no invasivas como la RMf y la experiencia del Instituto Neurológico de Antioquia (INDEA) con el PAI en la evaluación prequirúrgica del paciente con epilepsia del lóbulo temporal.

Fundamentos del procedimiento con Amobarbital intracarotídeo

El principio del PAI es la evaluación de las funciones cognitiva y comportamental después de inactivar funcionalmente y de manera transitoria, un hemisferio cerebral mediante la aplicación intracarotídea de un anestésico barbitúrico de corta acción (Amobarbital sódico). Como efecto del Amobarbital, se anestesia el hemisferio perfundido, quedando funcional el hemisferio contralateral, periodo durante el cual se aplican una serie de pruebas neuropsicológicas y se evalúa en qué medida pueden realizarse las tareas, sin la contribución de las regiones comprometidas del cerebro. Por lo anterior, el PAI es un modelo para evidenciar los efectos de la resección de estructuras mesio-temporales en la actividad cognitiva postoperatoria; pues de acuerdo a la teoría de la “reserva hipocampal”, la función de memoria declinará si la “reserva funcional” del hipocampo contralateral es insuficiente para soportar la memoria después de la cirugía. De igual manera, la hipótesis de la “adecuación funcional” sugiere que el decremento en la capacidad cognitiva postoperatoria es inversamente proporcional al rendimiento o funcionalidad del tejido que se resecará, en términos de la función neurocomportamental y la estructura.

Los métodos, procedimientos y técnicas utilizados para el PAI no están estandarizados y pueden existir variaciones de un centro a otro en cuanto a su designación, utilidad, selección de pacientes, hemisferio inyectado, confirmación de la acción del anestésico, parámetros farmacológicos, factores psicométricos e interpretación de los resultados. Algunos centros de epilepsia realizan el PAI a todos los candidatos a cirugía; otros, lo limitan a aquellos pacientes con sospecha de representación inusual para el lenguaje y aquellos en quienes se presume están en riesgo de tener pérdida de memoria. En algunos centros, inyectan sólo el hemisferio que será intervenido; otros, inyectan ambos hemisferios, con intervalos variables. Con respecto a la confirmación de la acción del anestésico, se evalúa clínicamente mediante la hemiparesia contralateral al lado inyectado; algunos centros realizan, adicionalmente, estudios electroencefalográficos. De igual manera, también los parámetros farmacológicos presentan variaciones en cuanto a: el anestésico utilizado (Amobarbital, Propofol, Etomidato, Metohexital, Pentobarbital, entre otros), la dosis, la dilución y el intervalo de la inyección. En este sentido, la mayoría de los estudios señalan resultados más precisos y menos efectos adversos con el Amobarbital. Con respecto a los demás medicamentos disponibles en nuestro medio, los eventos adversos asociados al uso del propofol (síndrome de desconexión, resultados no concluyentes y efectos oculares, entre otros) ameritan especial atención. Con relación a los factores psicométricos y variabilidad en la administración, muchos centros realizan valoraciones clínicas y estandarizadas del lenguaje, que incluyen: lenguaje expresivo espontáneo, denominación, repetición y comprensión; algunos, además de lo anterior, incluyen la lectura. Los estímulos pueden ser específicos de cada centro. La evaluación de la memoria también puede variar, algunos centros presentan una serie de objetos; otros, presentan dibujos de objetos y



figuras abstractas. El tiempo de presentación del estímulo varía, bien sea durante el período de máxima anestesia hemisférica, en los primeros dos a tres minutos tras la inyección, o bien, durante varios minutos después luego de garantizar la atención del paciente. Los procedimientos de recuerdo o evocación cambian en términos de tiempo y método, algunos utilizan el reconocimiento de elección forzada mientras que los centros que presentan dibujos de objetos, utilizan la elección múltiple, algunos, luego de solicitar la evocación libre.

los contradictores del PAI señalan que la inyección no perfunde estructuras hipocampales; sin embargo, esto se ha evidenciado a través de: registros electroencefalográficos profundos que muestran enlentecimiento en tales regiones luego de la administración del anestésico; estudios de SPECT efectuados simultáneamente con la inyección, que han demostrado disminución de la perfusión cerebral regional en estructuras medio-temporales y correlación funcional y estructural entre la memoria en el PAI y daño en el hipocampo mediante hallazgos histopatológicos y estudios volumétricos por imágenes de resonancia magnética (IRM).

La interpretación de los resultados del PAI, se presenta en términos de dominancia hemisférica: derecha, izquierda o bilateral/mixta; teniendo presente que la organización cerebral de funciones cognitivas es compleja, que la teoría relacionada con la localización está superada y que dicha complejidad puede incrementarse, aún más, en el caso de la epilepsia refractaria, por efectos de la plasticidad cerebral y la organización cognitiva atípica que se establecen en caso de lesiones cerebrales focales. Adicionalmente, deben considerarse las diferencias individuales y de género que pueden existir en la lateralización hemisférica de funciones.

Dado el carácter invasivo del PAI, se presentan de complicaciones entre 0 y 10.9% de los procedimientos y están relacionadas principalmente con la angiografía y no con la inyección del Amobarbital (entre ellas: encefalopatía, convulsiones, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral transitoria y hemorragia en el sitio de inserción del catéter); sin embargo, la mayoría de los centros reportan tasas inferiores al 1% por año y solo 0.36% de morbilidad permanente.

Todas las consideraciones anteriores, exigen un conocimiento teórico sólido y amplia experiencia clínica del neuropsicólogo, el neurólogo y el neurorradiólogo que participan en el PAI.

La importancia del PAI en la evaluación prequirúrgica del paciente con epilepsia del lóbulo temporal radica en: 1) determinar la representación cerebral de procesos lógico lingüísticos, 2) identificar los pacientes con riesgo de retroceso en la memoria o amnesia posquirúrgica y 3) aportar información sobre la lateralización y localización del área epileptogénica.

Procedimiento con Amobarbital intracarotídeo y representación cerebral de la memoria

El PAI como técnica para evaluar la representación cerebral de la memoria fue introducido por Milner en la década de los cincuenta, para predecir si el hemisferio contralateral al área epileptogénica podía sustentar las funciones de memoria tras una lobectomía temporal. Si tras la anestesia unilateral ipsilateral al foco, el paciente pudiera recordar los hechos inmediatamente posteriores, podría concluirse que el hemisferio contralateral puede sustentar la

función de memoria y, consecuentemente, la cirugía no implicaría riesgos de amnesia postquirúrgica. En los últimos 50 años, solo hay 10 casos reportados de amnesia severa, casi todos ocurrieron luego de la resección del lóbulo temporal dominante y tenían evidencia de disfunción contralateral o dominancia independiente atípica en el PAI. Sin embargo, es difícil precisar el valor predictivo del PAI para amnesia postquirúrgica, puesto que, gran parte de los pacientes susceptibles de este síndrome catastrófico finalmente no se intervienen. Los escépticos del PAI sustentan sus argumentos en los falsos positivos, es decir, pacientes en quienes se presume riesgo amnésico por el Procedimiento, pero que pudieron beneficiarse de la cirugía sin mayor riesgo y, además, en la falta de reproducibilidad de la prueba, puesto que hay reportes de pacientes en quienes se presume riesgo en un procedimiento inicial, pero los resultados no son consistentes al repetir la inyección.

Una de las principales aplicaciones del PAI es que la ejecución asimétrica de la memoria puede predecir el deterioro postquirúrgico de la memoria. Esta predicción está basada, como ya se mencionó, en los conceptos de “reserva funcional” y “adecuación funcional”; el primero de ellos, más con respecto a la amnesia global y, el segundo, con respecto a los cambios de memoria para material específico. Contrario a quienes argumentan que el PAI no suministra más información, sobre la evaluación basal de memoria y el riesgo de amnesia que lo aportado por los demás estudios diagnósticos prequirúrgicos, el PAI adquiere especial importancia en ciertos pacientes como: aquellos candidatos a lobectomía temporal anterior en hemisferio dominante para el lenguaje, no lesionales por IRM; en pacientes con disfunción bitemporal significativa demostrada en las demás evaluaciones prequirúrgicas; cuando los resultados no son concluyentes en las evaluaciones no invasivas y cuando existe representación atípica o bilateral para el lenguaje; entre otras subpoblaciones específicas de pacientes. Aún más, adicional a la predicción de la función de memoria postoperatoria, los puntajes de memoria del PAI pueden también estimar cambios en la inteligencia postoperatoria y en la memoria de trabajo evaluada en la capacidad intelectual verbal.

Aunque varios estudios reportan que los resultados de la asimetría de memoria en el PAI están asociados con el pronóstico postoperatorio del control de crisis, los resultados no son consistentes y esto pudiera explicarse por factores clínicos adicionales, diferencias en la interpretación de la asimetría en el Procedimiento y tiempos de seguimiento postquirúrgico disímiles.

Teniendo en cuenta que el nivel de alerta se puede alterar con la inyección del Amobarbital, y de manera especial, después de la inyección en la carótida que irriga el hemisferio dominante para el lenguaje, se propone que para la interpretación del puntaje de memoria se consideren el lado de la inyección y el grado de alteración del nivel de conciencia.

Procedimiento con Amobarbital intracarotídeo y representación cerebral del lenguaje

El valor de la prueba de lenguaje durante el PAI depende, en primera instancia, de la concepción que se tenga de lenguaje. Este es una competencia universal que implica la existencia de símbolos y signos, representados mentalmente; se trata de un proceso cortical, que se



expresa a través del habla. Durante el PAI, cuando se inyecta el hemisferio dominante para el lenguaje, se produce una alteración del lenguaje que puede ir desde una afasia global hasta una afasia expresiva completa y receptiva parcial, o viceversa, o sólo parcialmente una de estas dos.

Por otro lado, dicho valor, también depende de los criterios para determinar la dominancia. Establecer la dominancia para el lenguaje es una tarea relativamente sencilla, cuando a la inyección del hemisferio dominante sigue una afasia global con recuperación progresiva, que se completa a los 10-12 minutos posteriores a la inyección. Sin embargo, no siempre la situación es tan clara y esto tiene implicaciones clínicas puesto que, en primer lugar, la planificación quirúrgica se facilita por la certeza de la representación cerebral del lenguaje. Cuando no se tiene una definición clara de lenguaje, o se sospeche de varias áreas hemisféricas para el mismo, la confirmación debería hacerse mediante estimulación cortical, en caso que la resección quirúrgica vaya más allá de la hipocampectomía. En segundo lugar, la interpretación de los resultados puede verse afectada por la dominancia cruzada, o dominancia del hemisferio derecho para el lenguaje. No es claro el efecto de la dominancia atípica en pruebas neuropsicológicas, como tampoco hay indicadores patognomónicos de ésta en las baterías tradicionales. El 6% de las personas sanas pueden tener representación atípica del lenguaje; condición aún más notoria en personas con trastornos del desarrollo o enfermedades crónicas como la epilepsia. De hecho, casi 30% de las personas con epilepsia tienen lateralización alterada del lenguaje (representación hemisférica bilateral o variabilidad en la dominancia). Esta representación atípica para el lenguaje es más común en pacientes zurdos con epilepsia y en aquellos con: compromiso estructural o funcional extrahipocampal, aparición temprana de la epilepsia, corto período de latencia entre el daño precipitante inicial y la aparición de las crisis, y presencia de descargas epileptiformes interictales bitemporales y extratemporales en el EEG.

Procedimiento con Amobarbital intracarotídeo en la lateralización y localización del área epileptogénica

La asimetría en las puntuaciones hemisféricas de lenguaje y memoria en el PAI tiene una estrecha relación con el lado de inicio de las crisis en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, y especialmente con las anomalías estructurales en las IRM. Su exactitud diagnóstica para identificación del área epileptogénica es de 80-98%. Es así como los pacientes mostrarán una ejecución pobre en el PAI durante la inyección en el hemisferio contralateral al foco, cuando existe esclerosis hipocampal ipsilateral, debido a la disfunción bilateral, transitoria (por efecto del anestésico) del lóbulo temporal; lo que a su vez señala que el hipocampo esclerótico tiene una capacidad funcional mínima. Por el contrario, la inyección ipsilateral al foco, estando funcional el hemisferio opuesto, no producirá mayor déficit que el reportado en la evaluación de base.

Cabe mencionar que, si bien es cierto que el valor lateralizador del PAI no es una de sus principales aplicaciones, éste cobra especial importancia cuando las demás evaluaciones prequirúrgicas no son concluyentes, aportando información que, incluso, puede obviar la necesidad de registros EEG intracraneales mas invasivos.

En la década de los noventa, alrededor de 85% de los centros de cirugía de epilepsia del mundo realizaban el PAI a todos los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal candidatos a cirugía, mientras que desde los inicios del siglo XXI, la frecuencia del PAI en la evaluación prequirúrgica de epilepsia ha disminuido y solo 12 a 29% de los centros lo realizan. Esta tendencia obedece, en primer lugar, a las dificultades en la consecución del Amobarbital, debido a cambios en las compañías productoras de este medicamento y a los trámites requeridos para su legalización de exportación e importación en los diferentes países. En segundo lugar, se han argumentado aspectos éticos, pues los contradictores del PAI señalan que no es apropiado realizar una prueba invasiva para evaluar el riesgo cognitivo, si los riesgos asociados a la prueba son mayores; especialmente si se trata de un paciente diestro con esclerosis hipocampal derecha, estructuras contralaterales intactas, EEG y evaluación neuropsicológica concordantes y una semiología ictal de un foco en hemisferio no dominante. Otro aspecto, que no puede desconocerse y que pudiera haber influenciado la decisión de realizar el PAI, es el temor a las implicaciones médico-legales, especialmente en la práctica clínica en Norteamérica. Todas las consideraciones anteriores, sumado, en última instancia, a la emergencia de nuevas técnicas de “mapeo de la función cognitiva”, entre ellas la RMf y la magnetoencefalografía (MEG), pudieran explicar la tendencia decreciente de la realización del PAI en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia.

Alternativa no invasiva al procedimiento con Amobarbital intracarotídeo: resonancia magnética funcional (RMf)

Entre las nuevas técnicas de neuroimagen, disponibles para la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsia refractaria candidatos a cirugía, la RMf es quizás la alternativa más promisoriosa en nuestro medio. Contrario al PAI que es una prueba de inactivación, la RMf es una prueba de activación que permite visualizar áreas de actividad cerebral regional en respuesta a paradigmas cognitivos. La RMf es una alternativa no invasiva a la electrocorticografía (ECoG) y al PAI para mapeo de la corteza elocuente y lateralización del lenguaje, respectivamente. Con respecto a la lateralización del lenguaje, los estudios reportan una concordancia cercana a 90% entre la RMf y el PAI. Aunque menos ampliamente estudiado, también está en proceso de validación el papel de la RMf en la predicción del desenlace de memoria postoperatorio y en la localización de la actividad ictal.

Los cambios en la señal detectables por RMf son pequeños, alrededor de 0.5-5%; de ahí que puedan obtenerse resultados falsos positivos; sin embargo, como el principio de la RM no es la radiación ionizante, con la RMf es posible prolongar el mapeo de áreas relevantes dentro de los hemisferios o, incluso, repetir el examen en caso de resultados discordantes. Otra de las limitaciones de la RMf es que los movimientos del paciente pueden distorsionar la información obtenida y esto requiere un procesamiento de datos mediante software de análisis de RMf, que incluye funciones de corrección del movimiento y otros pasos en el postproceso como: co-registro, normalización, segmentación, suavizado e inferencia estadística. Por otra parte, la mayoría de los paradigmas diseñados para RMf requieren una capacidad intelectual al menos promedio y una velocidad de procesamiento normal; consideración importante pues gran parte de los pacientes con epilepsia no cumplen con tales características.



Con la disponibilidad de magnetos de mayor teslaje, secuencias más rápidas, mejores paradigmas y mejores herramientas de post-proceso, las aplicaciones clínicas de la RMf en pacientes con epilepsia aumentarían en el futuro cercano.

Procedimiento con Amobarbital intracarotídeo en la epilepsia refractaria del lóbulo temporal: experiencia del Instituto Neurológico de Antioquia (INDEA)

El algoritmo de manejo del Grupo de Epilepsia de Difícil Control del INDEA contempla que todos los pacientes candidatos a cirugía de epilepsia del lóbulo temporal y pacientes seleccionados, de otras localizaciones donde se requiera precisión de la dominancia del lenguaje, deben someterse al Test de Wada o prueba funcional con Amobarbital. A diciembre de 2010, se han realizado 334 procedimientos en pacientes candidatos a cirugía de epilepsia.

Aquí se muestran los resultados (datos no publicados) presentados en el “5o. Congreso Latinoamericano de Epilepsia” de 2008, con el propósito de describir la experiencia del INDEA en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia mediante el PAI para estimar el riesgo cognitivo en pacientes candidatos a cirugía. Se evaluaron funciones cognitivas, particularmente lenguaje y memoria, y reserva funcional de memoria en 191 procedimientos realizados entre julio de 2001 y mayo de 2008. De manera breve, se practicó inyección bihemisférica previa angiografía cerebral; los procedimientos fueron realizados por los mismos tres evaluadores en todos los pacientes (neurólogo, neuropsicólogo y neurorradiólogo). La valoración del lenguaje incluyó: lenguaje expresivo y receptivo, denominación, repetición, comprensión y lectura; en la evaluación de la memoria: evocación libre y elección múltiple para recuerdo. También se evaluaron reacciones emocionales, problemas de atención, praxias y anosognosia. El PAI fue practicado posterior a evaluación neurológica, neuropsicológica, IRM y video-EEG, según el algoritmo de manejo del Grupo de Cirugía de Epilepsia de la Institución.

En el periodo de estudio, se realizaron 173 procedimientos con Amobarbital y 18 con Propofol. Las características de los pacientes en quienes se realizó el procedimiento se describen en la Tabla 1.

Tabla 1

Características de los pacientes	N = 191
Edad en años, X \pm DE*	31 \pm 12.8
Sexo masculino, %	50.8
Lateralidad (dominancia motora), %	
Diestro	90.6
Zurdo	8.4
Ambidextro	1
Edad de inicio de las crisis en años, Me (RIQ) [‡]	6 (2–14)
Capacidad intelectual (CI) [§] , %	
Deficiente mental	23.3
CI inferior	16.5
CI normal bajo	26.1
CI promedio	31.3
CI normal alto	2.3
CI superior	0.6
Diagnóstico por IRM, %	
Esclerosis mesial temporal (EMT) [¶]	75.4
Otros	19.9
Normal	4.7
Localización del foco por video-EEG, %	
Foco único temporal [*]	56
Bitemporal [¶]	34.6
Más de un foco en otras localizaciones o multifocal	9.4
Lado de la lesión determinado por neuroimagen y electrofisiología, %	
Lesión derecha	35.6
Lesión izquierda	47.1
Lesión bilateral	1.6
No determinada por discordancia entre neuroimagen y electrofisiología	15.7

*X \pm DE: Promedio \pm Desviación Estándar

[‡]Me (RIQ): Mediana (Rango intercuartil)

[§]38.1% tenían discrepancia entre el CI verbal y de ejecución

[¶]EMT izquierda (74), EMT derecha (59), EMT bitemporal (9) y lesión dual (2)

^{*}Temporal izquierdo (61) y temporal derecho (46). En aquellos con foco bitemporal, el videoEEG lateralizó en 34.1%

Cabe anotar que el Grupo de Epilepsia de Difícil Control del INDEA abandonó el uso del Propofol para el PAI por problemas de eficacia y seguridad (dominancia hemisférica no concluyente para la memoria, síndrome de desconexión, apnea durante la inyección y efectos oculares severos). Las discrepancias encontradas entre Propofol y Amobarbital serán objeto de un reporte complementario. A continuación se presentan los resultados del PAI sólo en aquellos pacientes en quienes se realizó el procedimiento con Amobarbital.

La evaluación neuropsicológica previa reportó alteración mnésica y del lenguaje en 89% y 78% de los pacientes, respectivamente.

La representación hemisférica para memoria y lenguaje se muestra en la Figura 1.

En los pacientes que iniciaron crisis antes de los 6 años, sólo 28.9% de los pacientes con lesión izquierda, tenían dominancia izquierda de memoria (ipsilateral al lado de la lesión); de manera similar, todos los pacientes con lesión derecha que iniciaron crisis antes de los 6 años, tenían representación bihemisférica o contralateral al lado de la lesión.

El PAI descartó la cirugía en 23.1% de los pacientes por riesgo cognitivo (Figura 2).

La reserva funcional promedio de memoria, contralateral al lado de la lesión, fue 83.4% en los pacientes con lesión derecha y 56.5% en los de izquierda ($p: 0.0001$); el riesgo estimado de pérdida cognitiva en los pacientes con lesión izquierda fue significativamente superior comparado con los de derecha (OR: 13.71; IC95% 3.08-60.91; valor $p: 0.0001$).

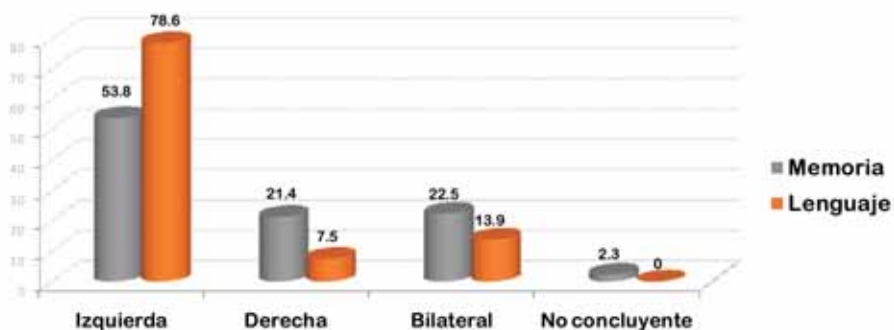


Figura 1. Dominancia hemisférica para memoria y lenguaje (n = 173)

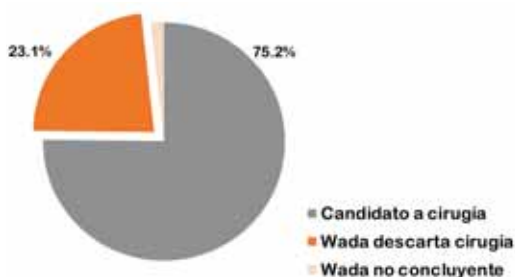


Figura 2. Evaluación según riesgo cognitivo (n = 173)

Sólo se presentaron tres complicaciones (1.7%), resueltas sin consecuencias; todas, durante la arteriografía: vasoespasmo en dos pacientes y precordialgia en un paciente.

Comentarios finales

En años recientes, se propone que la RMf es una alternativa no invasiva al PAI; sin embargo, esta técnica no puede responder a la pregunta de ¿cómo puede ejecutarse una tarea si parte de un hemisferio particular se reseca?, aspecto que sí logra el PAI. Se cuestionan la validez y la confiabilidad del PAI, pero, si bien no existe un procedimiento estándar para éste, tampoco lo existe para la RMf, y en especial, en lo que concierne a los paradigmas de memoria. Sin embargo, protocolos del PAI como los desarrollados por el *Medical College of Georgia*, protocolo que se aplica en el Instituto Neurológico de Antioquia, se han validado a múltiples niveles, incluyendo su relación con el volumen hipocampal, la lateralización del inicio ictal, el desenlace de memoria y el pronóstico de las crisis. La interpretación de la evidencia científica disponible llama a la cautela, teniendo en cuenta las serias consideraciones de diseño metodológico de los estudios de validación de alternativas diferentes al PAI.

Los modelos predictivos de cambio en la memoria postoperatoria tienen grandes implicaciones para la consejería prequirúrgica de los pacientes. No puede despreciarse el riesgo amnésico posterior a la cirugía de epilepsia del lóbulo temporal, ni enfocarse como un constructo unitario; es decir, la capacidad para predecir el desarrollo de un síndrome amnésico difiere de la capacidad para identificar pacientes que están en riesgo de presentar un deterioro significativo de la memoria para material específico, verbal o no verbal, que aunque no se considera síndrome amnésico plenamente establecido, tiene la severidad suficiente para limitar las opciones vocacionales y otros aspectos de la calidad de vida del paciente, que ameritan planear la neuro-rehabilitación. En el contexto del paciente con epilepsia del lóbulo temporal, una o más redes pueden estar alteradas a causa del proceso fisiopatológico de base; la identificación de las redes más funcionales de memoria y de lenguaje deben ser objetivos de búsqueda previos a la cirugía, a través de diferentes herramientas y procedimientos, entre ellos el PAI; es aquí donde este procedimiento permite acercarse al conocimiento de las redes o circuitos neuronales, más funcionales, de lenguaje y de memoria, su asimetría o bilateralidad, y la reserva funcional susceptible de evocar a partir de intervenciones controladas, intensivas y replicables de neuro-rehabilitación.

Actualmente, el PAI se considera la prueba de oro para la lateralización del lenguaje y la memoria y de áreas corticales elocuentes. Es el procedimiento más ampliamente aceptado, junto con otras valoraciones neurológicas, estructurales, funcionales y neuropsicológicas, para la estimación del resultado cognitivo y del control de las crisis en cirugía de epilepsia del lóbulo temporal. A pesar del debate aún no resuelto sobre la necesidad del PAI previo a la cirugía de epilepsia del lóbulo temporal, sólo la decisión individualizada de cuáles pacientes se beneficiarán del PAI dará la respuesta, especialmente hasta que las neuroimágenes funcionales no invasivas se consoliden como una práctica clínica estándar.

En nuestra experiencia, el PAI aporta información valiosa, no sólo por la dominancia hemisférica de funciones, sino también porque en conjunto con las otras evaluaciones diag-



nósticas permite soportar la decisión quirúrgica en cuanto a: lateralización, localización, riesgo cognitivo, planeación quirúrgica, extensión de la resección, control de crisis y neuro-rehabilitación.

Para los párrafos finales de esta revisión, qué mejor que los pensamientos y reflexiones del mismo Juhn Wada sobre su Test:

“With surgical outcome as the gold standard, our accumulated experience has led to a progressive sharpening and sophistication of clinical perception. Any investigation for epilepsy surgery is only a complementary component, the use of which depends on specific circumstances, clinical wisdom, and judgment.....As I expressed 11 years ago (Wada, 1997), while we await the arrival of validated safe alternative(s), judicious and innovative use of the carotid amytal deactivation by a skilled hand, when justified, cannot only continue to help patients but also create new information and hypotheses on the mechanism of function and dysfunction of the human brain in the behavioral state. Looking back on the miserably deprived period of my motherland following the Second World War, I now see conceptualization of the carotid amytal injection 60 years ago as a reflection of a resilient life—one initially saved by a fluke, and then engaged in youthful exploration that resulted in a contribution that has ultimately matured to stand the test of time.”

Juhn A. Wada

Bibliografía

1. Abou-Khalil B. An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: the Wada test and newer noninvasive alternatives. *Epilepsia*. 2007 Mar;48(3):442-55.
2. Andelman F, Kipervasser S, Reider-Groswasser II, Fried I, Neufeld MY. Hippocampal memory function as reflected by the intracarotid sodium methohexital Wada test. *Epilepsy Behav*. 2006 Dec;9(4):579-86.
3. Bargalló N. Functional magnetic resonance: new applications in epilepsy. *Eur J Radiol*. 2008 Sep;67(3):401-8.
4. Baxendale S. The Wada test. *Curr Opin Neurol*. 2009 Apr;22(2):185-9.
5. Baxendale S, Thompson PJ, Duncan JS. The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: an international survey. *Epilepsia* 2008;49:715–20; discussion 720-5.
6. Baxendale SA, Thompson PJ, Duncan JS. Evidence-based practice: a reevaluation of the intracarotid amobarbital procedure (Wada test). *Arch Neurol*. 2008 Jun;65(6):841-5.
7. Baxendale S, Thompson P, Harkness W, Duncan J. The role of the intracarotid amobarbital procedure in predicting verbal memory decline after temporal lobe resection. *Epilepsia*. 2007 Mar;48(3):546-52.
8. Benke T, Köylü B, Visani P, Karner E, Brenneis C, Bartha L, Trinka E, Trieb T, Felber S, Bauer G, Chemelli A, Willmes K. Language lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison between fMRI and the Wada Test. *Epilepsia*. 2006 Aug;47(8):1308-19.
9. Binder JR. Functional MRI is a valid noninvasive alternative to Wada testing. *Epilepsy Behav*. 2010 Sep 15. [Epub ahead of print]
10. Binder JR, Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, Raghavan M, Mueller WM. Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2008 Aug;49(8):1377-94.

11. Detre JA. fMRI: applications in epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 4:26-31.
12. Dupont S, Duron E, Samson S, Denos M, Volle E, Delmaire C, Navarro V, Chiras J, Lehericy S, Samson Y, Baulac M. Functional MR imaging or Wada test: which is the better predictor of individual postoperative memory outcome? *Radiology*. 2010 Apr;255(1):128-34.
13. Chelune G, Najm IM. Risk factors associated with postsurgical decrements in memory. In: Lüders H, Comair Y, editors. *Epilepsy Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 497-504.
14. Haag A, Knake S, Hamer HM, Boesebeck F, Freitag H, Schulz R et al. The Wada test in Austrian, Dutch, German, and Swiss epilepsy centers from 2000 to 2005: a review of 1421 procedures. *Epilepsy Behav*. 2008 Jul;13(1):83-9.
15. Helmstaedter C, Kurthen M, Linke DB, Elger CE. Right hemisphere restitution of language and memory functions in right hemisphere language-dominant patients with left temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1994 Aug;117 (Pt 4):729-37.
16. Jones-Gotman M, Smith ML, Wieser HG. Intraarterial amobarbital procedures. In: Engel J, Pedley T, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 2nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1833-41.
17. Kesavadas C, Thomas B. Clinical applications of functional MRI in epilepsy. *Indian J Radiol Imaging*. 2008 Aug;18(3):210-7.
18. Klöppel S, Büchel C. Alternatives to the Wada test: a critical view of functional magnetic resonance imaging in preoperative use. *Curr Opin Neurol*. 2005 Aug;18(4):418-23.
19. Lee GP, Park YD, Westerveld M, Hempel A, Blackburn LB, Loring DW. Wada memory performance predicts seizure outcome after epilepsy surgery in children. *Epilepsia*. 2003 Jul;44(7):936-43.
20. Loring DW, Murro AM, Meador KJ, Lee GP, Gratton CA, Nichols ME, Gallagher BB, King DW, Smith JR. Wada memory testing and hippocampal volume measurements in the evaluation for temporal lobectomy. *Neurology*. 1993 Sep;43(9):1789-93.
21. Loring D, Meador K. Wada testing to define Hippocampal Function. In: Lüders H, Comair Y, editors. *Epilepsy Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 531-536.
22. Maestú F, Martín P, Gil-Nagel A, Franch O, Sola RG. [Evaluation of epilepsy surgery]. *Rev Neurol*. 2000 Mar 1-15;30(5):477-82.
23. Mikuni N, Takayama M, Satow T, Yamada S, Hayashi N, Nishida N, Taki J, Enatsu R, Ikeda A, Miyamoto S, Hashimoto N. Evaluation of adverse effects in intracarotid propofol injection for Wada test. *Neurology*. 2005 Dec 13;65(11):1692-3.
24. Milner B. Amnesia following operation on the temporal lobes. In: Whitty CWM, Zangwill OL, editors. *Amnesia*. London: Butterworths, 1966: 109-33.
25. Orozco-Giménez C, Verdejo-García A, Sánchez-Alvarez JC, Altuzarra-Corral A, Pérez-García M. [Clinical neuropsychology of the surgery of temporal lobe epilepsy]. *Rev Neurol*. 2002 Dec 16-31;35(12):1116-35.
26. Paolicchi JM. Is the Wada test still relevant? Yes. *Arch Neurol*. 2008 Jun;65(6):838-40.
27. Rutten GJ, Ramsey NF. The role of functional magnetic resonance imaging in brain surgery. *Neurosurg Focus*. 2010 Feb;28(2):E4.
28. Silva TM, Hernández-Fustes OJ, Bueno ML, Varela AM, Machado S. The Wada test with propofol in a patient with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000 Jun;58(2A):348-50.
29. Spencer DC, Morrell MJ, Risinger MW. The role of the intracarotid amobarbital procedure in evaluation of patients for epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2000 Mar;41(3):320-5.
30. Sharan A, Ooi YC, Langfitt J, Sperling MR. Intracarotid amobarbital procedure for epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2010 Dec 27. [Epub ahead of print]



31. Stein DG, Hoffman SW. Concepts of CNS plasticity in the context of brain damage and repair. *J Head Trauma Rehabil.* 2003 Jul-Aug;18(4):317-41.
32. Taub E, Uswatte G, Elbert T. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nat Rev Neurosci.* 2002 Mar;3(3):228-36.
33. Trenerry M, Loring D. The intracarotid Amobarbital Procedure. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice.* Wyllie, Elaine, Editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1043-1052.
34. Wada JA. A fateful encounter: sixty years later – reflections on the Wada test. *Epilepsia* 2008; 49:726–727.
35. Wellmer J, Fernández G, Linke DB, Urbach H, Elger CE, Kurthen M. Unilateral intracarotid amobarbital procedure for language lateralization. *Epilepsia.* 2005 Nov;46(11):1764-72.
36. Westerveld M, Loring DW. Test del amital intracarotídeo para evaluar la cirugía de epilepsia. *Rev Neurol* 2002;34:865-870.
37. Yu HY, Shih YH, Su TP, Shan IK, Yiu CH, Lin YY, Kwan SY, Chen C, Yen DJ. The Wada memory test and prediction of outcome after anterior temporal lobectomy. *J Clin Neurosci.* 2010 Jul;17(7):857-61. Epub 2010 May 14.

Capítulo 19

Neuroimagen en epilepsia del lóbulo temporal

Sergio Alberto Vargas Vélez¹
Diego Alberto Herrera Jaramillo²

Introducción

La Resonancia Magnética (RM) constituye el estándar diagnóstico cuando se sospecha epilepsia lesional, especialmente en epilepsia parcial. Esta revela lesiones en el 50 %, donde el TAC ha sido normal (1,2). El protocolo de RM incluye imágenes en T1 y T2 de todo el cerebro, en por lo menos, dos planos ortogonales con cortes finos. Con adquisición volumétrica, T1, (3D) gradiente de eco, con cortes de menos de 1.5 mm. para poder hacer las reconstrucciones en todos los planos. Las imágenes en FLAIR, donde se atenúa la señal del líquido cefalorraquídeo, son muy útiles para identificar cambios sutiles de hiperintensidad cerebral. En el lóbulo temporal, se recomienda obtener imágenes coronales en un plano oblicuo perpendicular al eje principal del hipocampo, el cual es aproximadamente 30° sobre la línea de la base del cráneo (2,3)

La mayoría de las series clasifican a la epilepsia en temporal y extra-temporal. En la epilepsia temporal se ha encontrado una diferencia significativa en el control de las crisis después

¹ Radiólogo CES, Neurorradiólogo INNN México. Profesor Neuroradiología Universidad de Antioquia, Cedimed, Miembro grupo de cirugía de epilepsia Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

² Neurorradiólogo Universidad de Antioquia, Cedimed. Medellín. Colombia.

de la cirugía, principalmente en lesiones neoplásicas y esclerosis mesial temporal. Histopatológicamente se dividen en patología tumoral y no tumoral. Cuando son lesiones focales no neoplásicas se ha observado que el control es menor (3).

En los niños las causas más frecuentes son las malformaciones del desarrollo, las lesiones anóxicas o isquémicas, ya sean prenatales o perinatales, las infecciones y rara vez los tumores. En los primeros dos años de vida no hay buena diferenciación corticomedular, esto dificulta encontrar anomalías corticales, por lo cual se recomienda una resonancia después de los dos años cuando ya hay una buena mielinización (4).

En un evento isquémico, traumático, infeccioso o tumoral el principal papel de la RM es buscar la localización, ya que los polos frontales y occipitales son áreas de baja epileptogenicidad, mientras que en la región central, cerca de la cisura Rolándica, las regiones hemisféricas mediales y el lóbulo temporal son más epileptogénicas.

La presencia de una lesión estructural no implica en forma automática que ésta corresponde al área epileptogénica, o que ésta sea la única, ya que frecuentemente se encuentra patología dual y por lo tanto la localización de la zona epileptogénica debe confirmarse con estudios de video-EEG (5,6).

Malformaciones del desarrollo cortical

El desarrollo de la corteza cerebral tiene unas etapas de proliferación, migración, diferenciación y organización cortical. Las alteraciones de la migración y la organización neuronal están comúnmente asociadas con epilepsia.

A diferencia de otras lesiones del SNC que causan epilepsia, las malformaciones del desarrollo cortical tienden a manifestarse más precozmente, tienen un pronóstico menos favorable y afectan zonas extra-temporales. Las causas pueden ser genéticas, vasculares, tóxicas, infecciosas, etc., que ocasionan una interferencia en la migración de los neuroblastos a la corteza cerebral. Éstas incluyen básicamente las heterotopias, así como la paquigiria y en el límite más extremo del espectro las lisencefalías. Otros ejemplos son las post-migratorias de la organización cortical representadas por las polimicrogria y esquizencefalia (7), inclusive con resonancia por difusión o con técnicas de volumetría se ha sospechado compromiso más extenso (8,9,10,11) también la interferencia precoz con la proliferación y diferenciación de los neuroblastos que dan lugar a las displasias corticales focales y las hemimegalencefalías (7, 12, 14,16).

Taylor acuñó el término displasia cortical focal, en pacientes operados con epilepsia intratable, en los casos que macroscópicamente encontró un cerebro normal, corteza lisa sin surcos, engrosamiento de los giros o falta de diferenciación entre sustancia gris y blanca. Las malformaciones del desarrollo cortical localizadas, se dividen según la presencia o ausencia de elementos celulares exageradamente anormales como sigue:

Displasia cortical focal tipo I, la que se presentan sin neuronas displásicas o células balonadas. En las displasias tipo I puede o no observarse anomalía en la imagen por resonancia magnética (IRM), como también puede existir hipoplasia anterior del lóbulo temporal o más



raramente áreas focales de engrosamiento cortical o mala diferenciación cortico-subcortical (Ver figura 1).

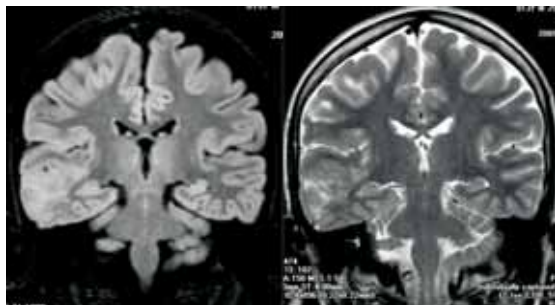


Figura (1) Displasia cortical tipo I.

Cortes coronales en FLAIR y T2 que demuestran una displasia cortical en la segunda circunvolución temporal derecha, donde se evidencia marcado engrosamiento y desorden cortical en una paciente joven con epilepsia.

Displasia cortical focal tipo II (tipo Taylor), en la que se encuentra deslaminación más neuronas displásicas acompañadas o no por células balonadas. En IRM puede encontrarse además de lo anteriormente mencionado, aumento de la señal intralesional o en la sustancia blanca subcortical adyacente en T2 y FLAIR, e incluso un aumento de señal difuso que continúa hacia el ventrículo (señal transmanto). Estas regiones con señal aumentada representan probablemente las áreas con grandes anomalías celulares, con aumento en la gliosis y baja mielinización (Ver figura 2). Las displasias corticales focales tipo II o Taylor y la hemimegalencefalia están asociadas con las formas más severas de epilepsia parcial.

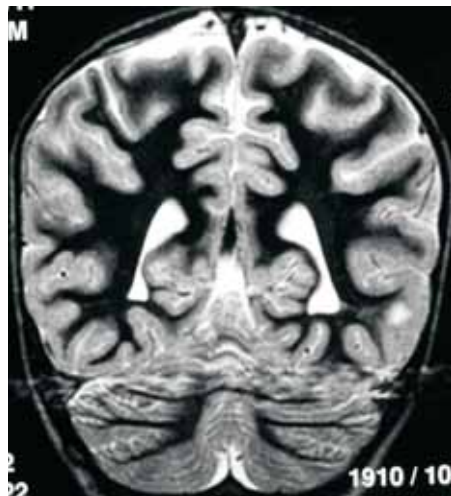


Figura (2) Displasia cortical tipo II (Taylor). Se observa alteración de la señal con hiperintensidad en la secuencia en T2 a nivel temporal posterior (flecha negra) con aumento difuso de la señal hacia el ventrículo (señal transmanto-flecha blanca).

Las displasias corticales focales se están convirtiendo rápidamente en una de las etiologías principales de las epilepsias parciales refractarias, sobre todo en los pacientes en los que se reportan resonancia magnética normal.

En estudios de PET (Tomografía por emisión de positrones), SPECT (Tomografía computarizada por emisión de fotón único) Ictal o sustracción Ictal–Interictal de SPECT pueden identificar zonas corticales que corresponden a la zona ictal, en las cuales estudios neuropatológicos acaban demostrando lesiones inflamatorias y displasias focales no detectadas por RM. En otras palabras, la ausencia de anormalidad en estudios de RM no descarta la presencia de lesiones estructurales sutiles sólo demostrables actualmente por neuropatología.

La clasificación de Barcovich (14) de las malformaciones del desarrollo cortical basadas en conocimientos embriológicos, genéticos, histopatológicos e imagenológicos ha sido universalmente aceptada y las divide en tres:

1. Proliferación neuronal y glial anormal (severa y frecuente): Displasia cortical focal, hemimegalencefalia, tumores displásicos y esclerosis tuberosa.
2. Migración neuronal anormal: Banda periventricular heterotópica, paquigiria-agiria y heterotopias.
3. Organización cortical anormal: Polimicrogiria, esquizencefalia y síndrome perisilviano bilateral congénito (Ver figura 3).

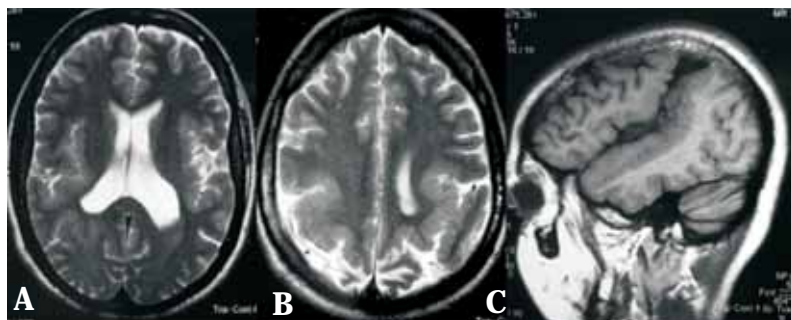


Figura (3). Paquigiria-polimicrogiria (aumento del grosor de la sustancia gris biopercular) Secuencia axiales de T2 (A. y B.) y secuencia T1 parasagital a todo lo largo del opérculo temporo-parietal en C. Síndrome bi-opercular o Perisilviano.

Polimicrogiria : Es la presencia de giros cerebrales pequeños anormales. En el 90% de los pacientes se presentan con crisis epilépticas. La región opercular y silviana suelen ser las más afectadas, como el síndrome congénito perisilviano bilateral.

Epilepsia del lóbulo temporal

En epilepsia del lóbulo temporal (ELT), solamente logran controlarse con farmacoterapia el 50% de los pacientes, pero en el caso de esclerosis mesial temporal (EMT) se controlan menos del 30%. Es muy importante el reconocimiento temprano de ésta y así ahorrarle años de farmacoterapia innecesaria, con intervenciones quirúrgicas tempranas que han demostrado mejor pronóstico. El 90% de los pacientes con ELT tienen origen de las crisis en las



estructuras temporales mesiales y la EMT es la causa más frecuente de crisis. Otras causas son las lesiones neoplásicas, malformaciones del desarrollo cortical, trauma, infección y malformaciones vasculares. Las neoplasias constituyen cerca al 10–15% de los casos de ELT. La mayoría son tumores gliales primarios, como astrocitomas y oligodendrogliomas, generalmente de bajo grado. También se han encontrado tumores muy infrecuentes en la patología neuroquirúrgica, pero muy frecuentes en la patología de ELT, como son tumor neuroepitelial disembrionárico y ganglioglioma.

Entre las causas vasculares de epilepsia refractaria, las más frecuentes son los cavernomas (angiomas cavernosos) y Malformaciones Arteriovenosas. Las crisis resultan del sangrado dentro del tejido circundante con gliosis y el depósito de hemosiderina en el tejido neuronal, un potente factor epileptogénico.

De las causas infecciosas la neurocisticercosis es la más importante. La meningitis o encefalitis que ocurren antes de los 5 años pueden conducir al desarrollo de una EMT tardíamente.

El trauma craneoencefálico es otra de las causas relativamente frecuentes de ELT y esto se facilita por la irregularidad de la superficie del hueso en la fosa temporal que puede contusionar las estructuras temporales basales en el momento del trauma.

Las neoplasias cerebrales de bajo grado de malignidad, incluyendo astrocitomas, gliomas mixtos, ganglioglioma, oligodendroglioma y tumor disembrionárico neuroepitelial (DNET) constituyen el sustrato patológico en 10-30% de los paciente con epilepsia parcial intratable. (fig.4).

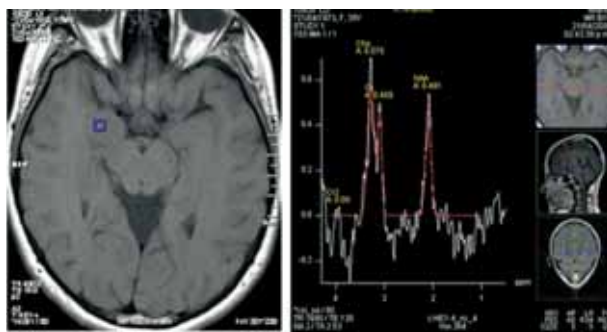


Figura (4) Corte axial en T1 que demuestra engrosamiento de la amígdala derecha y en el que la Espectroscopia aclaró el diagnóstico de tumor de bajo grado ya que presenta disminución del NAA sin pico de Lactato lo que sugiere astrocitoma grado II.

Ganglioglioma: Son tumores bien diferenciados de células ganglionares maduras, con componente glial neoplásico. Pueden corresponder a grado I–II de la OMS. Produce crisis en el 88 % de los pacientes, y debido a su lento crecimiento, se retrasa el diagnóstico hasta 10 años; el 70% se localizan en el lóbulo temporal, que es altamente epileptogénico. Son neoplasias circunscritas, solidas o quísticas con un nódulo mural, raramente con efecto de masa. La RM evidencia una masa hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, con variable realce que puede ser sólido o en anillo (Ver figura 5).

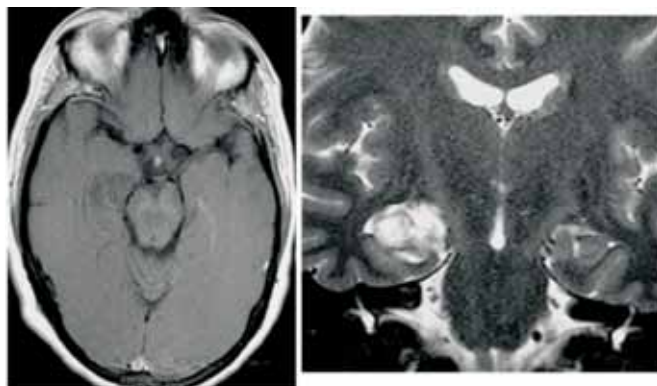


Figura (5). En A. corte axial en T1 con Gadolinio donde se aprecia masa con mínimo efecto de masa, hipointensa y con poca captación del contraste. En B. corte coronal en T2 donde se demuestra hiperintensidad de la lesión en el hipocampo y parahipocampo derecho, área altamente epileptogénica y en el que se comprobó un Ganglioglioma.

Xantastrocitoma pleomórfico: Es un tumor astrocítico, frecuentemente quístico, de localización superficial que compromete los hemisferios cerebrales, principalmente los lóbulos temporal y parietal y las meninges, es de relativo buen pronóstico y corresponde histológicamente a grado II de la OMS. Afecta con mayor frecuencia a adolescentes y adultos jóvenes (7 a 25 años), y los pacientes consultan por crisis convulsiva de larga data. La IRM muestra un tumor meningoencefalítico superficial que moldea la calota craneana, asociado a un quiste, adherido a la leptomeninge y que realza con contraste en forma heterogénea (ver figura 6).

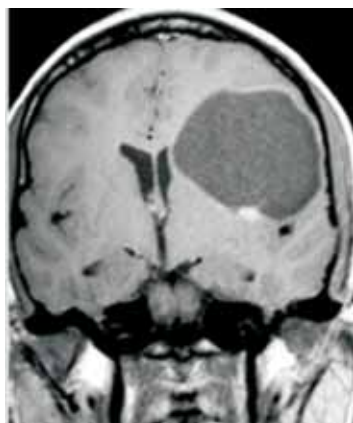


Figura (6). Corte coronal en T1 con Gadolinio que demuestra lesión quística con nódulo mural que a pesar de su tamaño presenta poco efecto de masa, y adelgazamiento de la calota craneana ipsilateral. Se comprobó un Xantastrocitoma pleomórfico.

Oligodendroglioma: Corresponde al grado II de la OMS. En base a las características histopatológicas o de neuroimágenes, se ha propuesto clasificar a los oligodendrogliomas en grado



A (bajo grado), sin hiperplasia microvascular ni captación del contraste en RM y grado B (alto grado), con hiperplasia microvascular y captación del contraste. Éste se considera un tumor de la edad adulta, casi siempre se encuentra a nivel frontal, parietal o temporal y en RM son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2, con buena diferenciación. Alto porcentaje de estas lesiones se encuentran calcificadas o pueden mostrar hemorragia intratumoral (Ver figura 7).

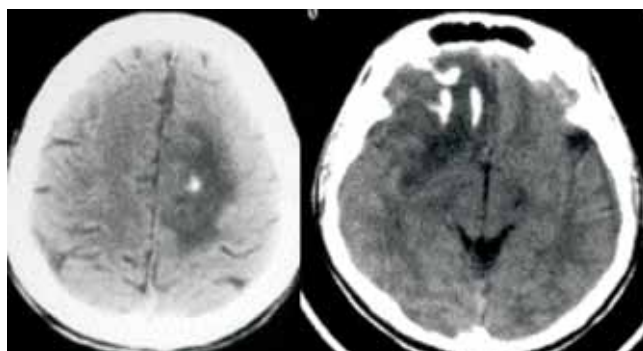


Figura (7) TC simple de cráneo en dos pacientes diferentes con oligodendroglioma comprobado, en donde su principal característica es la calcificación.

Tumor neuroepitelial disemбриoplásico (DNT): Es un tumor supratentorial o intracortical multilobular que afecta a niños y adultos jóvenes con crisis parciales complejas, sin déficit focal (Ver figura 8). Generalmente se manifiesta con epilepsia refractaria, algunos autores lo consideran más una falla en el desarrollo cortical que una neoplasia, ya que no se ha reportado malignidad.

Tienen predilección por el lóbulo temporal, son benignos y su remoción total es curativa. Pueden tener apariencia multiquística, calcificaciones, mostrar áreas de realce con el contraste y asociarse a remodelación ósea, por su localización cortical y crecimiento lento. En algunas series estas lesiones son clasificadas como desórdenes del desarrollo cortical y pueden asociarse a áreas focales de displasia cortical.

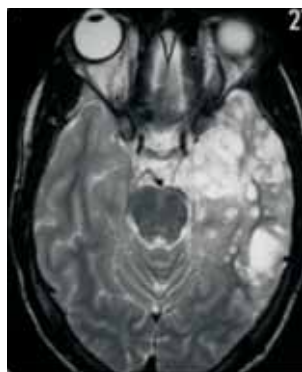


Figura (8). IRM Corte axial en T2, muestra lesión poliquística, hiperintensa en T2, sin efecto de masa ni edema, bien delimitada, y con moldeamiento de la calota craneana.

Esclerosis mesial temporal

La esclerosis mesial temporal es la anomalía más frecuentemente encontrada en paciente con epilepsia del lóbulo temporal. Involucra la pérdida neuronal y gliosis en el hipocampo, subículo, giro parahipocampal y la corteza temporal, medial e inferior. La muerte neuronal se encuentra en el cuerno de Ammon 1 y 3, así como el hilio. La RM es el método diagnóstico no invasivo más útil en el estudio de esta patología en donde se observa atrofia, pérdida de la estructura interna del hipocampo, incremento de la señal en las secuencias en T2 (Ver Figura 9) y FLAIR, e hipointensidad en las secuencias en T1 e Inversión-Recuperación (IR). El cuerpo del hipocampo es el área más frecuentemente comprometida. Otros criterios como el incremento en el tamaño del volumen del cuerno temporal, así como la angulación inusual del hipocampo o pérdida de sus digitaciones, no son válidos sino están asociados a los criterios antes mencionados. Kuzniecky y cols. en diversos estudios de RM usando técnicas volumétricas, en pacientes con ELT encontraron una alta incidencia de atrofia del fórnix, amígdala y cuerpos mamilares, asociada a la atrofia del hipocampo indicando que probablemente el sistema límbico se encuentra comprometido en su totalidad (8,10,11,13,15,17).

Existe una variante de EMT, esclerosis dentada, en la que se observa inicio de las crisis a una edad más tardía, sin historia previa de crisis en la infancia y el resultado, después de la resección del lóbulo temporal es menos favorable. Pueden no observarse anomalías en la IRM o clásicamente aumento en la intensidad de señal sin atrofia hipocampal.

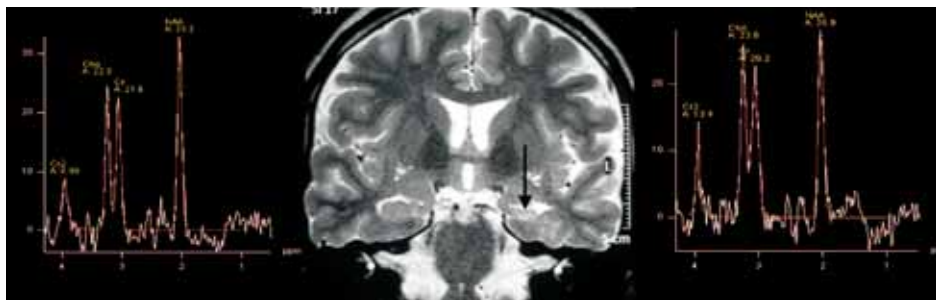


Figura (9). Espectroscopia (MRS) usando tiempos cortos, de región mesial bilateral, se observa un patrón normal en el lado derecho, y en el lado izquierdo disminución del N-acetil aspartato (NAA) por EMT.

El SPECT Ictal tiene una sensibilidad y especificidad mucho más alta mostrando un área de hiperperfusión ipsilateral al foco ictal (18,19).

Los estudios con F¹⁸-deoxiglucosa PET muestra un área de hipometabolismo ipsilateral al foco epiléptico en la región temporal anterior y una diferencia en el metabolismo de los lóbulos temporales mayor del 20% también ayudaría al diagnóstico y a lateralizar el foco (6,20).



Técnicas avanzadas de RM

Resonancia por difusión: El uso de este método permite identificar áreas epileptogénicas las cuales no son identificadas mediante el uso de secuencias convencionales, esta secuencia es útil en el estado epiléptico (9) donde se aprecia restricción de la difusión en el hipocampo afectado (ver imagen 10). También es muy útil para diferenciar el tumor epidermoide de un quiste aracnoideo temporal (Ver Figura 11)

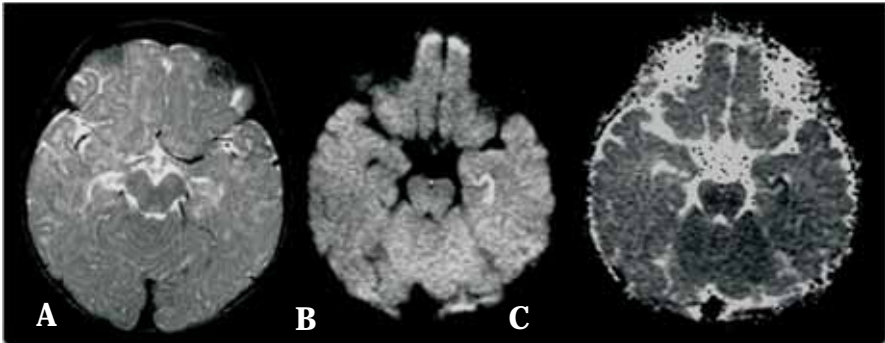


Figura (10). Status epiléptico. En A. T2 axial sin hallazgos patológicos. En B. Secuencia de Difusión que demuestra hiperintensidad del hipocampo izquierdo (restricción de la difusión) y en C. Secuencia de ADC con marcada hipointensidad indicando que éste es el foco epileptógeno.

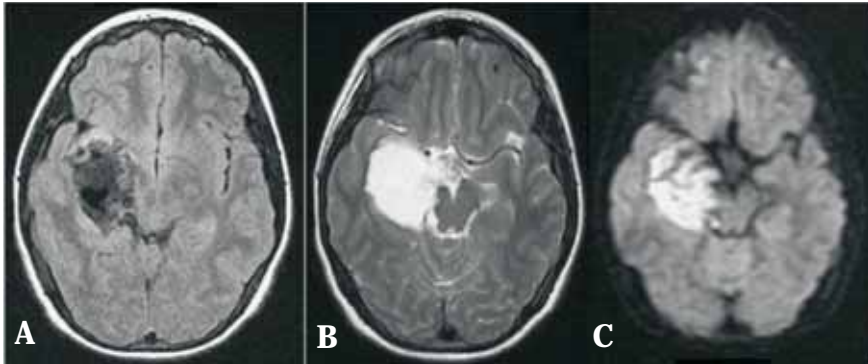


Figura (11) En A. secuencia en FLAIR que muestra lesión tumoral heterogénea medial temporal. En B. se comporta hiperintensa en T2, sin edema y muy discreto efecto de masa. En C. utilidad diagnóstica de la secuencia de Difusión que demuestra restricción (hiperintensidad) y hace el diagnóstico de un tumor epidermoide ya que se sospechaba un ganglioglioma.

La resonancia magnética con el análisis de la imagen en forma de reconstrucción curvilínea multiplanar y la visualización interactiva del parénquima cerebral, además de una monitorización electroencefalográfica invasiva (electrodos intracraneanos) ha dado buenas pautas en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico ya que se detectan pequeñas alteraciones entre la diferenciación de sustancia gris y blanca (2,3,4,5,10,11,13).

Espectroscopia: Reducción en la intensidad de señal del marcador NAA (N acetil aspartato) puede lateralizar y localizar el foco epileptogénico en pacientes con epilepsia parcial sobre todo en la epilepsia del lóbulo temporal (figura 9), además de esto la concentración relativa de NAA puede normalizarse después de la cirugía exitosa del lóbulo temporal. La disminución del NAA es más extensa en el área del foco epileptogénico y puede ser máxima en las áreas responsables del inicio de las crisis (4,5,15,16,17).

Los Hamartomas son proliferaciones anormales de células gliales, meníngeas, neuronales, sin evidencia de cambios neoplásicos. Involucran la corteza y la sustancia blanca subyacente. En la RM se observan iso o hipointensas en las imágenes en T1 e hiperintensas en las secuencias en T2 (Ver figura12). Los hamartomas se diferencian de las displasias corticales, porque son lesiones más circunscritas que dan la apariencia de masa y son considerados, en su origen, lesiones del desarrollo embrionario cerebral.

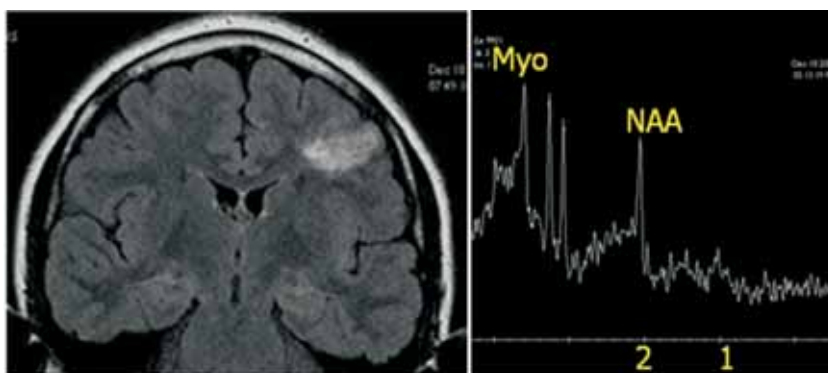


Figura (12). Espectroscopia de una lesión no neoplásica que puede corresponder a un hamartoma. Hay aumento del mioinositol y disminución del NAA, lo cual lo clasifica como un hallazgo benigno.



Bibliografía

1. For the International League Against Epilepsy, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric Neuroimaging. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*, 1–7, 2009.
2. Duncan JS, Ali R, Barkovich J. et al. (2.000) ILAE Commission on Diagnostic Strategies: recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy. *Epilepsia*. 41, 1.350-1.356
3. Krakow K, Wieshmann UC, Woermann FG et al (1.999) Multimodal MR imaging: functional, diffusion, tensor and chemical shift imaging in a patient with localization-related epilepsy. *Epilepsia* 40, 1459-1462.
4. Expert Panel on Neurologic Imaging. ACR appropriateness CRITERIA: Epilepsy. *AJNR* 2008;29:1222–24
5. Wieshmann UC (2.003) Clinical application of neuroimaging in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 (4), 466-470
6. Hogan RE, Carne RP, Kilpatrick CJ et al (2.008) Hippocampal deformation mapping in MRI negative PET positive temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 636-640.
7. Urbach H, Scheffler B, Heinrichsmeier T et al (2.002) Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: a clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome. *Epilepsia* 43, 33-40.
8. Briellmann RS, Berkovic SF, Syngeniotis A et al (2.002) Seizure associated hippocampal volume loss: a longitudinal magnetic resonance study of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 51(5), 641-644
9. Wieshmann UC, Symms MR, Shorvon SD (1.997) Diffusion changes in status epilepticus. *Lancet* 350, 493-494.
10. Eriksson SH, Thom M, Bartlett PA et al (2.008) PORPELLER MRI visualizes detailed pathology of hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 49, 33-39.
11. Bonilha L, Halford JJ, Rorden C et al (2.009) Automated MRI analysis for identification of hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 50, 228-233.
12. Verloes A. Lissencephaly, generic term. *Orphanet Encyclopedia*. March, 2.004
13. Kuzniecky RI, Bilir E, Gilliam F et al. Quantitative MRI in temporal lobe epilepsy. Evidence for fornix atrophy. *Neurology* 1.999; 53; 496-501.
14. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005;65:1873-1887.
15. Simister RJ, Woermann FG, Maclean MA et al (2.003) A short echo time proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 43, 1.021-1.031
16. Simister RJ, Maclean MA, Barker GJ et al (2.007) Proton magnetic resonance spectroscopy of malformations of cortical development causing epilepsy. *Epilepsy Res* 74, 107-115.
17. Woermann FG, Maclean MA, Barlett PA et al (1.999) Short echo time single voxel MRS of hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 45, 369-375.
18. Kaminska A, Chiron C, Ville D et al (2.003) Ictal SPECT in children with epilepsy: comparison with intracranial EEG and relation to postsurgical outcome. *Brain*. 126, 248-260.
19. Van Paesschen W, Dupont P, Van Heerden B et al (2.000) Self-injection ictal SPECT during partial seizures. *Neurology* 54(10), 1994-1997.
20. Signorini M, Paulesue, Friston K et al (1.999) Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative F¹⁸-DPG PET: a clinical validation of statistical parametric mapping. *Neuroimage* 9, 63-80.

Capítulo 20

Aplicaciones clínicas de la resonancia magnética funcional (RMF) en la evaluación preoperatoria de epilepsia del lóbulo temporal

Sergio Alberto Vargas Vélez¹
Diego Alberto Herrera Jaramillo²

La aplicación de la RMF se ha realizado en diversas funciones cerebrales en pacientes candidatos a neurocirugía que comprenden desde funciones motoras, sensitivas, de lenguaje, de memoria, hasta funciones auditivas y visuales. En los candidatos a cirugía del lóbulo temporal los paradigmas del lenguaje y memoria adquieren gran relevancia en la evaluación preoperatoria.

Lateralización del lenguaje

El *test* con amobarbital intracarotideo (*test* de Wada, TW) ha sido la prueba de oro para lateralizar el lenguaje y la función de memoria preoperatoriamente, pero es un método invasivo, con riesgo de complicaciones y además incómodo para el paciente (1). Este *test* determina la lateralización por supresión de la actividad cortical en uno de los hemisferios, mientras se evalúa la habilidad del paciente para ejecutar ciertas tareas. La RMF ofrece una alternativa no invasiva, repetible en caso de necesidad y con capacidad de localizar la función. Ahora

¹ Radiólogo CES, Neurorradiólogo INNN México. Profesor Neuroradiología Universidad de Antioquia, Cedimed, Miembro grupo de cirugía de epilepsia Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

² Neurorradiólogo Universidad de Antioquia, Cedimed. Medellín. Colombia.

J, et al (2) evaluaron 40 pacientes con epilepsia intratable candidatos a cirugía, a los cuales se les realizó RMf para mapeo del lenguaje, *test* neuropsicológico y TW, encontrando una concordancia de la RMf con el TW en un 83.87% para el paradigma de lectura, 83.33% en el paradigma auditivo, 76.92% en el paradigma de fluidez verbal y un 91.3% en total, lo que sugiere su gran utilidad en la clínica. Las razones para las discrepancias pueden incluir diferencias en los paradigmas usados, variación en la población objeto de estudio (patología, localización epiléptica) y pérdida de uniformidad de los diferentes hospitales en la aplicación del TW. Hay varios estudios que demuestran la buena concordancia de la RMf con el TW, y al ser un estudio no invasivo, lo sitúa como primera alternativa, eliminando el TW en casos en donde la RM sea altamente lateralizada y quedando como segunda opción cuando existan dudas (3,4). Existe buen acuerdo entre el TW y la RMf, teniendo esta última mayor sensibilidad para el hemisferio no dominante. La mayoría de los estudios concluyen que las tareas de decisión semántica deben ser más usadas que las de fluidez verbal, ya que estas últimas pueden perder la habilidad para activar áreas posteriores del lenguaje (5).

En la mayoría de la población, el hemisferio izquierdo es dominante para la función del lenguaje (Figura 1), algunas veces existe activación simétrica bilateral indicando codominancia (Figura. 2), sin embargo, en un pequeño porcentaje puede ser el lado derecho (Figura 3).

Si se planea una intervención quirúrgica, debe evaluarse la función del lenguaje, tanto la actividad dominante como la no dominante. En los pacientes con epilepsia se debe tener un entendimiento de cómo puede reorganizarse esta área y así evitar el déficit postoperatorio.

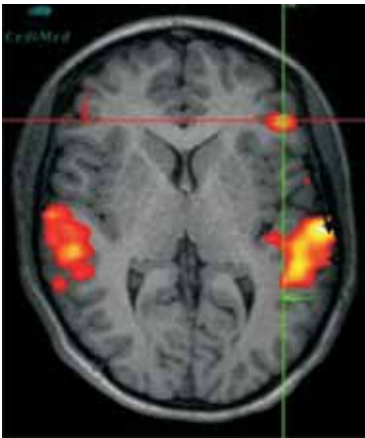


Figura 1. Voluntario sano de 15 años, diestro, en quien se aplicó un paradigma de generación de verbos, con estímulos binaurales. Las imágenes de RMf demostraron activación frontal inferior izquierda (área de Broca), indicando dominancia hemisférica izquierda del lenguaje.

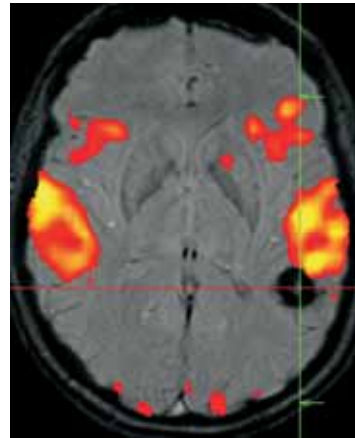


Fig 2. Paciente con cavernoma temporal posterior izquierdo y activación bilateral del lenguaje tanto motor como sensitivo, lo cual lo hace candidato quirúrgico, con pocas secuelas en el lenguaje por tener representación bilateral.

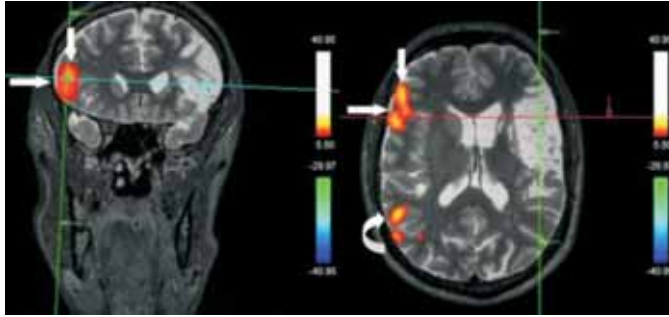


Figura 3. Paciente de 38 años, zurdo, con crisis originadas en la región frontal lateral izquierda por EEG. Las imágenes T2 demostraron una zona de encefalomalacia fronto-opercular izquierda. Se aplicó un paradigma de generación de verbos de RMf, demostrando una dominancia hemisférica derecha del lenguaje, con áreas de Broca (flechas) y Wernicke (flecha curva) en ese lado.

Los resultados obtenidos con pacientes afectados por epilepsia de lóbulo temporal (ELT) han mostrado cambios en la distribución de las zonas de activación por RMf. Se ha demostrado que existe una gran incidencia de organización atípica del lenguaje en pacientes con ELT izquierda, con una disrupción en la localización y lateralización de las funciones del lenguaje con un patrón de dominancia hemisférica de menor predominio izquierdo (6).

La función del lenguaje es evaluada con varios paradigmas que comprenden la estimulación visual y auditiva. Las tareas más utilizadas para evaluarlo son la generación de verbos (GV) y la fluidez fonética (FF). La tarea de GV consiste, en su condición de activación, en la generación de un verbo asociado semánticamente a una palabra (por ejemplo, ante la palabra 'galleta', generar el verbo 'comer'). La condición de control consiste en la presentación de una serie de letras que el participante simplemente debe repetir de forma silente. La GV produce activaciones de predominio izquierdo en el giro frontal inferior y en el giro frontal medio mostrando que esta tarea es una de las más fiables al obtener buenos índices de correlación con técnicas invasivas y por su reproducibilidad. La tarea de FF consiste, en su condición de activación, en la generación mental de palabras que comiencen por una determinada letra (fluidez fonética: F, A, S, entre otras.), o que pertenezcan a una determinada categoría semántica (fluidez semántica: animales, frutas, entre otras.). En cuanto a la condición de control, ésta consiste en la repetición de una palabra de forma silente. Estas tareas producen activaciones de predominio izquierdo en el giro frontal inferior, el giro frontal medio y activaciones en áreas frontales mesiales incluyendo el área motora suplementaria, así como el tálamo. Dicha tarea ha demostrado buenos índices de correlación con TW y ha recibido amplio respaldo por ser adecuada para todo tipo de poblaciones (6).

Evaluación de la memoria

La RMf ha sido útil en predecir déficit de memoria postoperatoria. El procesamiento de la memoria compromete la codificación y reconocimiento de caras, patrones, palabras y escenarios entre otros. Los paradigmas para cada una de esas tareas muestran activación en

diferentes áreas, por lo cual es difícil separar la actividad cerebral relacionada con la memoria, de la actividad de otros procesos cognitivos. Los pacientes con lobectomía temporal, se controlan de sus crisis en un 80-90%. El éxito de la cirugía se correlaciona con la extensión de la resección y la ausencia de actividad funcional en esta zona, por lo cual la evaluación de la memoria es crucial en estos pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y así predecir la amnesia postoperatoria (7).

La lateralización de las funciones de la memoria en la ELT ha sido tradicionalmente un tema más controvertido y complejo, sobre el que no existe un acuerdo unánime sobre cómo realizarlo. Los estudios previos evidencian que en participantes sanos existe una distribución bilateral de la memoria (Figura 4). Los estudios mediante técnicas de RMf encuentran activaciones bilaterales en áreas temporales mesiales (principalmente parahipocampal e hipocampal). En pacientes con ELT, se ha encontrado una organización atípica de la memoria, con una dominancia hemisférica preferentemente centrada en áreas contralesionales (Figura 5).

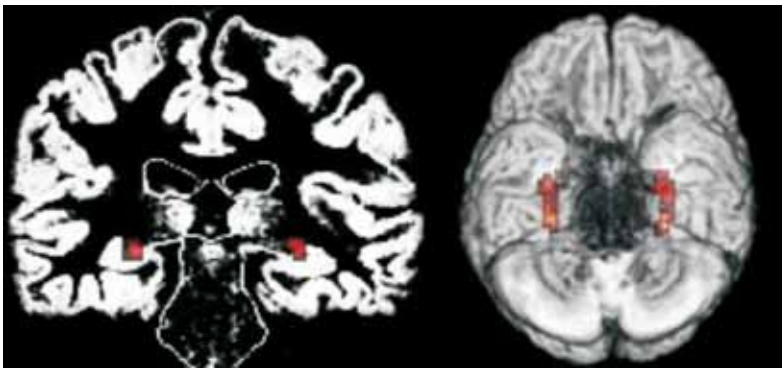


Figura 4. Voluntario sano en quien se aplicó paradigma de memoria, demostrando activación hipocampal bilateral simétrica.

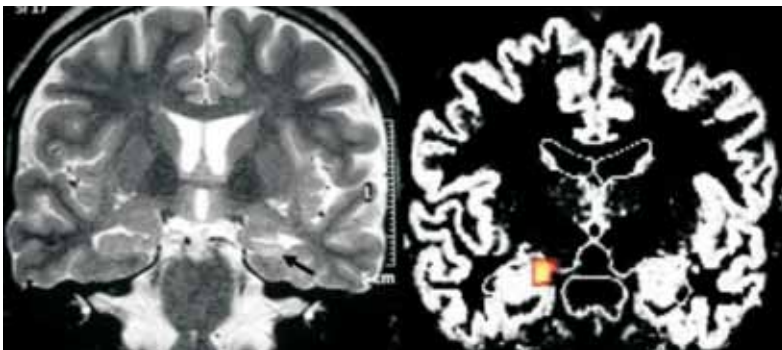
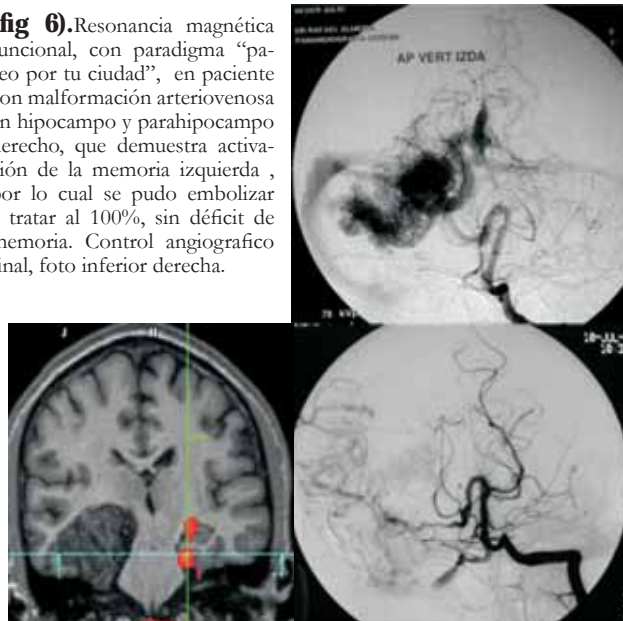


Figura 5. Paciente con esclerosis mesial izquierda (flecha). Se aplicó paradigma de memoria, demostrando activación hipocampal unilateral derecha. La activación contralateral al hipocampo afectado se ha correlacionado con menores déficits de memoria luego de la hipocampectomía.

La tarea de codificación de imágenes está basada en la tarea de Detre et al (7); la condición de activación consiste en la presentación de una serie de imágenes que el paciente debe intentar recordar. La condición de control consiste en la presentación de una imagen distorsionada. Los resultados revelan una activación bilateral en el caso de los controles en áreas temporales mesiales posteriores. En la tarea de 'Paseo por tu ciudad', que corresponde a una prueba de navegación mental, se obtienen puntos estratégicos de la ciudad donde vive el participante separados por distancias que se puedan realizar a pie; es el propio participante que facilita esta información. El experimentador establece seis recorridos entre ellos juntándolos al azar. Durante la condición de activación se instruye al participante para que se imagine cómo es el recorrido entre esos puntos, informando por dónde pasa, qué sitios se encuentra, los posibles recuerdos autobiográficos vinculados a ellos entre otros aspectos. (figura 6). La condición de control consiste en contar de dos en dos en forma silente. Los resultados en participantes sanos muestran una distribución bilateral en el lóbulo temporal mesial.

(fig 6).Resonancia magnética funcional, con paradigma "paseo por tu ciudad", en paciente con malformación arteriovenosa en hipocampo y parahipocampo derecho, que demuestra activación de la memoria izquierda, por lo cual se pudo embolizar y tratar al 100%, sin déficit de memoria. Control angiográfico final, foto inferior derecha.



En un estudio publicado recientemente (8), se aplicaron 3 paradigmas de memoria involucrando los procesos de codificación y evocación/remembranza (inmediata y tardía). Los patrones de activación en hipocampos y parahipocampos se compararon con los resultados del TW y las pruebas neuropsicológicas pre y postoperatorias. No hubo correlación significativa entre el TW y la RMf. Tampoco hubo una adecuada predicción de la memoria postoperatoria de acuerdo al TW. La mejor predicción del deterioro de la memoria verbal luego de la cirugía se logró mediante una fórmula que incorporaba variables del *test* neuropsicológico prequirúrgico y la activación del paradigma de remembranza/evocación tardía de la RMf. Para la

predicción del deterioro en la memoria no verbal, no hubo buena correlación con el TW ni con la RMf, sólo fue útil evaluar los parámetros del *test* neuropsicológico prequirúrgico.

Algunos autores (9) han desarrollado un algoritmo simple para predecir la disminución en la memoria luego de la cirugía para la epilepsia del lóbulo temporal, lo cual es supremamente relevante, particularmente en individuos con buena funcionalidad preoperatoria. Identificando como región de interés el aspecto anteromedial del lóbulo temporal. Los individuos con mayor activación izquierda que derecha estaban en riesgo de sufrir deterioro significativo en la memoria verbal luego de resección anterior del lóbulo temporal izquierdo, mientras que aquellos sujetos con mayor activación derecha podían sufrir disminución en la memoria visual luego de la resección anterior del lóbulo temporal derecho.

Bibliografía

1. Kesavedas C, Thomas B. Clinical applications of functional MRI in epilepsy. *Indian J Radiol Imaging* 2008;18:210-217.
2. Arora J, Pugh K, Westerveld M, Spencer S, Spencer D, and Constable T. Language lateralization in epilepsy patients: fMRI validated with the Wada procedure. *Epilepsia* 2009, 50:2225-2241.
3. Álvarez-Linera J, Martín-Plasencia P, Maestú-Unturbe F, Sola R, Iglesias J, Serrano J. Dominancia hemisférica para el lenguaje y resonancia magnética funcional: comparación de tres tareas. *Rev Neurol* 2002;35: 115-118.
4. Smits M, Visch-Brink E, Schraa-Tam C, Koudstaal P, Lugt A. Functional MR Imaging of Language Processing: An Overview of Easy to Implement paradigms for Patient Care and Clinical Research. *Radiographics* 2006; 26:S145 - S158.
5. Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, et al. Determination of language dominance using functional MRI: A comparison with the Wada test. *Neurology* 1996; 46:978-984.
6. Sanjuán A, Villanueva VE, Ávila C. Evaluación prequirúrgica del lenguaje y la memoria mediante técnicas de resonancia magnética funcional en pacientes con epilepsia farmacorresistente. *Rev Neurol* 2008;46:S25-28.
7. Detre JA, Maccott L, King D, Alsop DC, Glosser G, D'Esposito M, et al. Functional MRI lateralization of memory in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 50:926-32
8. Dupont S, Duron E, Samson S, Denos M, Volle E, Delmaire C, Navarro V, Chiras J, Lehericy S, Samson Y, Baulac M. Functional MR imaging or Wada test: which is the better predictor of individual postoperative memory outcome? *Radiology* 2010;255:128-134.
9. Bonelli SB, Powell RH, Yogarajah M, S. Samson RS, Symms MR, Thompson PJ, Koeppe MJ, Duncan JS. Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection. *Brain* 2010; 133:1186-1199.

Capítulo 21

Neuroimagen cuantitativa y su aplicación en las epilepsias

Otto Trápaga Quincoses¹

Resumen

Las neuroimágenes en las últimas décadas han tenido un desarrollo vertiginoso y un alto impacto en la aplicación y el diagnóstico de los diferentes síndromes epilépticos. Dentro de estas han sido implementadas novedosas técnicas cuantitativas post-adquisición. Actualmente con estas técnicas se pueden detectar anormalidades en procesos funcionales, isquémicos, bioquímicos y estructurales del cerebro. Este método ha sido capaz de detectar in vivo, anormalidades que hasta hace poco tiempo estaban limitadas sólo a estudios de anatomía patológica. El propósito de este resumen es describir tres de estas técnicas, la volumetría por Resonancia magnética nuclear, morfometría basada en voxels y las imágenes por tensor de difusión y tractografía, así como su aplicación en las epilepsias.

Introducción

La aplicación de las Imágenes por Resonancia Magnética (RMN) en el estudio de los pacientes con epilepsia ha provocado una revolución en este campo en las últimas décadas. El uso de las neuroimágenes y específicamente la RMN ha sido capaz de detectar in vivo

¹ Máster en Neurociencias Clínicas Investigador asistente y Profesor agregado Programa Cirugía de Epilepsia, Centro Internacional de Restauración Neurológica, CIREN, Cuba. Grupo de Estudio en Neurociencias Iberoamericano en red, Habana. Cuba.

anormalidades y es la más útil herramienta para identificar lesiones estructurales groseras en pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal (1).

Con los protocolos específicos de RMN que se utilizan en la evaluación prequirúrgica se puede detectar lesiones displásicas sutiles que no logran ser reveladas con protocolos normales, aun con el desarrollo de las neuroimagenes existen un 50 % de los pacientes que tienen displasias corticales focales u otro tipo de afecciones malformativas de la corteza, muchos pacientes no quedan libres de crisis después de la operación, razón aun no esclarecida, una explicación podría ser la presencia de anomalías muy sutiles que subyacen y escapan en el análisis visual neuroradiológico sustentadas por las evidencias histológicas y electrofisiológicas (2;3).

Las principales causas estructurales de epilepsias focales sintomáticas son la atrofia hipocampal (4;5), los tumores (6) y las malformaciones del desarrollo cortical, dentro de estas últimas, están las displasias corticales focales consideradas la segunda causa más frecuente de refractariedad en este tipo de epilepsia (7;8). La detección de las displasias corticales a simple vista en la RMN es muy difícil a causa de sus sutilezas y la complejidad de las circunvoluciones cerebrales (9). El post-procesamiento de estas imágenes podría facilitar la detección de las lesiones cerebrales. Además las lesiones estructurales detectadas en la RMN pueden no reflejar la verdadera extensión y estatus funcional de la anomalía, especialmente respecto a las malformaciones del desarrollo cortical (10).

Desarrollo

La volumetría por RMN es una técnica cuantitativa realizada por primera vez para medir el volumen de la formación del hipocampo en pacientes con Epilepsia del Lóbulo temporal (11). Esta técnica se puede realizar por diferentes procedimientos (manual , semiautomática (12) y automática (13;14)), todas estas variantes tienen sus ventajas y desventajas, motivo por el cual han sido implementados varios protocolos.

Para realizar la volumetría es indispensable contar con un equipo resonador magnético de alta resolución por encima de 1.5 Tesla y la obtención de una secuencia T1 (3D anatómica - volumétrica) con 160 cortes y un grosor no mayor de 1mm cada uno.

La esclerosis hipocampal es la anomalía más frecuentemente detectada con protocolos específicos de RMN (15), sin embargo, en ocasiones la gliosis y la pérdida neuronal no pueden ser detectadas con claridad en la RMN de alta resolución y es cuando más útil sería el empleo de la técnica volumétrica, aun más, si existe atrofia hipocampal bilateral.

La volumetría por RMN puede detectar disminución de volumen en estructuras conectadas funcionalmente con el hipocampo, como amígdala, corteza entorrinal, fornix, cuerpos mamilares, tálamo y en menor medida otras estructuras más lejanas como el cerebelo. No está claro aún, si la extensión de la pérdida de volumen es causada por lesiones preexistentes o resultado de las crisis perse, pero si ha demostrado relación con otras variables clínicas como la duración de la epilepsia (16).

Existen numerosos estudios que reportan la utilidad de la cuantificación de la RMN basado en la volumetría de zonas mesiales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal



refractaria candidatos a cirugía (17-20), jugando un rol importante en el conocimiento de la fisiopatología de la ELT, a través de los estudios en otras estructuras que están conectadas con la formación del hipocampo, como la amígdala, corteza entorrinal, parahipocampo y zonas neocorticales como los lóbulos temporales. Estas zonas también pueden presentar atrofia y por consiguiente estar implicadas en la generación y propagación de las crisis epilépticas (21). Por ejemplo, no se logra actualmente definir el papel de las estructuras neocorticales en la presentación de los síntomas de las crisis en la ELT medial, así como predecir los factores clínicos que pueden influenciar la presencia y la extensión de daño en el lóbulo temporal medial. Por lo que han sido necesarios estudios volumétricos más extensos de estructuras corticales e incluso subcorticales (22).

También existen evidencias que implican y sugieren la participación de otras estructuras en la patogénesis de epilepsias generalizadas idiopáticas a través de cuantificaciones volumétricas que señalan disminuciones de volumen en estructuras subcorticales como el tálamo y ganglios basales, así como en zonas frontales (23;24).

A modo de resumen la volumetría por RMN es una técnica ampliamente utilizada en las investigaciones y evaluaciones clínicas en diferentes enfermedades especialmente en pacientes con epilepsias, la cual es utilizada para cuantificar el grado de atrofia de las estructuras cerebrales, especialmente en la evaluación prequirúrgica en pacientes candidatos a cirugía.

La Morfometría Basada en Voxeles (MBV) es una técnica totalmente automatizada desarrollada inicialmente por Ashburner y Friston (25), que permite la identificación de diferencias entre las regiones en la cantidad de sustancia gris(SG), sustancia blanca(SB) y líquido cefalorraquídeo (LCR), permite además, el cálculo de la probabilidad de que cada voxel pertenezca a la imagen normalizada espacialmente colocándola dentro del tejido segmentado y comparando dos grupos de sujetos(25;26).

La MVB es una poderosa herramienta para analizar diferencias sutiles en la intensidad de la señal. Esta técnica realiza un proceso de co-registro de la señal en la que resume todo el tejido cerebral en la misma orientación y longitud antes de comparar diferentes niveles de voxel de las imágenes de resonancia magnética. Después de la clasificación del tejido, las imágenes son suavizadas con el fin de que cada voxel contenga el promedio de la señal alrededor del voxel que es conocida como densidad o concentración (27).

Es una técnica aplicada frecuentemente, es relativamente fácil de hacer y conlleva poco tiempo, demandando la utilización de paquetes de software como el (FMRIB Analysis group, Oxford, UK) o el SPM (de sus siglas en inglés, statistic parametric mapping) (Wellcome Department of Functional Imaging Laboratory Neuroscience (FIL), London, Reino Unido)(28).

Para realizar la MBV se pueden emplear dos métodos, el método estándar y el optimizado este último introducido por Good y cols en 2001 (29) y que incorporó un procesamiento espacial adicional por pasos, antes del análisis estadístico, para obtener un mejor registro y segmentación, incluye el registro de la imagen personalizando los cerebro promedios estereotáxicos y aplicando a los tejidos específicos los parámetros de normalización (30;31).

Debido a su fácil administración existen en la literatura muchos estudios de MVB que han identificado alteraciones neuropatológicas en pacientes con síndromes neurológicos en especial cambios morfológicos asociados a síndromes epilépticos sobre todo malformaciones del desarrollo cortical.

La MBV ha tenido gran aplicación en la práctica clínica en disímiles condiciones como cefaleas (32), autismo (33), esquizofrenia (34), Epilepsia (35), displasias corticales (36) en las cuales sus resultados han tenido gran impacto en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en cada una de ellas. La neuropatología en la epilepsia no solo comprende reducción de volumen, también puede encontrarse variaciones en las concentraciones de sustancia gris, en especial en las epilepsias se ha aplicado con gran acierto. También ha sido usada para demostrar anomalías en pacientes con ELT y atrofia hipocampal (37), epilepsia mioclónica juvenil (38), y malformaciones del desarrollo cortical (39).

En la ELTM se han descubiertos anomalías cerebrales, que se extienden mas allá de los límites del hipocampo y encontrándose relación entre estas y la evolución de la enfermedad (40;41). También en periodos prequirúrgicos ha sido de gran utilidad y complementa la información clínica y de neuroimagen para diagnosticar anomalías sutiles, lo que podría tener una implicación importante al proporcionar datos para identificar la zona epileptogénica en aras de garantizar un mejor pronóstico del tratamiento quirúrgico de pacientes con epilepsias refractarias.

Keller y Robert en 2008 publicaron un trabajo en el cual hacen una revisión del empleo de esta técnica en la Epilepsia del lóbulo temporal, donde señalan 18 publicaciones que abordan este tópico, la mayoría de los estudios realizados se enfocaban en la detección de diferencias significativas en la concentración de la sustancia gris entre grupos de sujetos, describiendo también anomalías en otras regiones cerebrales que reciben aferencias de zonas temporomesiales (31).

Otros reportes muestran su aplicación en la detección de aumentos en la concentración de sustancia gris en áreas neocorticales adyacentes a zonas mesiales, que corresponden a lesiones del desarrollo de la corteza como bandas de heterotopias (42) y displasias corticales focales tipo II de Palmini (43).

Otras series emplean la MVB en pacientes con ELT evidenciando diferentes patrones de atrofia de la sustancia gris, comparando un grupo libre de crisis con otro que se mantuvieron con crisis. Estos revelan un incremento relativamente significativo de la concentración de sustancia blanca y sustancia gris en el grupo libre de crisis, no ocurriendo así en el grupo que continuo con crisis, lo que sugiere que el éxito quirúrgico podría proporcionar mejor posibilidad de una eficiente plasticidad cerebral en pacientes con ELTM (44).

A modo de resumen la MVB es una herramienta utilizada extensamente tanto para la práctica clínica y con fines investigativos, utilizada mayoritariamente en la Epilepsia, aunque también se describen estudios en otras condiciones como esquizofrenia, demencias y otras.

Las imágenes con tensor de difusión (ITD) constituyen un método novedoso de resonancia magnética, que permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos. La tractografía es la representación 3D de ITD, esta se puede graficar por medio de



mapas de colores obtenidos a partir de la direccionalidad del desplazamiento de las moléculas de agua a lo largo de los tractos de sustancia blanca, y en los tres ejes del espacio: “x” derecha-izquierda, “y” antero-posterior y “z” rostro-caudal.

Las señales por tensor de difusión reflejan el movimiento molecular del agua en el espacio intra y extracelular. La extensión de este movimiento depende del ambiente microscópico y las propiedades del tejido, así entonces, en los tejidos con una disposición lineal de las fibras miélicas como los tractos de sustancia blanca, el movimiento molecular es restringido a todo lo largo del eje longitudinal de los tractos. Esta propiedad es conocida como difusión anisotrópica, mientras que , en el líquido cefalorraquídeo el movimiento molecular no está restringido a ninguna dirección lo que se conoce como difusión isotrópica (45).

La anisotropía fraccional (AF) es una variable numérica cuyos valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, tal como la observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se moviliza libremente) y 1 (máxima anisotropía por restricción en el movimiento del agua tisular)(46).

Se han realizados estudios de ITD en patologías como el accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, esquizofrenia, la esclerosis múltiple, en el estudio de los tumores cerebrales y más recientemente en epilepsia.

Así en la Epilepsia, de forma general, un incremento en la difusividad media y un decremento de la anisotropía fraccional es comúnmente observada en el foco epiléptico, por consiguiente, es un buen marcador de la lateralización del foco epileptogénico (47). Otros estudios demostraron la existencia de un incremento y activación de las conexiones del hemisferio derecho respecto al lado izquierdo en pacientes con ELT izquierdas, lo que resalta su utilización para realizar predicciones de lateralización y déficit en el lenguaje.

La ITD tiene también un uso potencial para identificar anomalías potencialmente epileptogénicas, incluyendo aquellas que no son visualizadas en RMN estándar, así como los mapas de los tractos de sustancia blanca relacionados con tejido cerebral epileptogénico y zonas elocuentes, esta información puede ser provechosa en la planificación quirúrgica para evitar los déficit postoperatorios en funciones de memoria, lenguaje y en los defectos visuales (48;49). También se destaca su beneficio en la evaluación de pacientes con psicosis interictal con ELT revelando anomalías sutiles en los tractos de sustancia blanca en regiones frontotemporales (50).

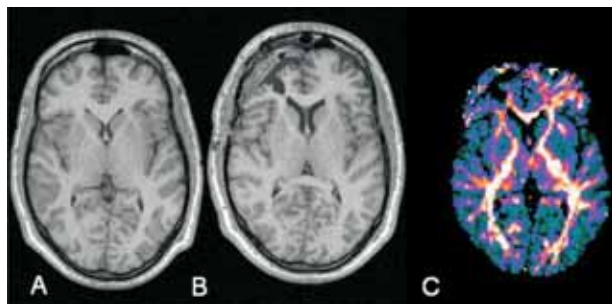


Figura 1. (A) Imagen de T1 anatómica de un paciente con ELF con una lesión por malformación del desarrollo de la corteza. (B) Imagen postquirúrgica del mismo paciente. (C) Imagen por tensor de difusión donde se muestra la anisotropía fraccional con destrucción de tractos de sustancia blanca en región frontal derecha. (Imágenes del Proyecto de cirugía de epilepsia. CIREN, Cuba)

Otras series señalan decrementos del coeficiente de difusión aparente (CDA) en el estatus epiléptico en pacientes con crisis focales motoras, demostrado en la región del pie derecho en la corteza motora (51), también Fabene y cols mostraron la habilidad para caracterizar anomalías microestructurales en el foco epileptogénico e indicando la participación de los tractos de sustancia blanca en las redes epileptógenas (52).

Esta técnica provee información estructural valiosa cuando se emplea junto a otras técnicas como por ejemplo la tomografía por emisión de positrones que muestra su aplicación en buscar anomalías funcionales y microestructurales asociadas con la cronicidad de la epilepsia (53).

Conclusiones

Los avances tecnológicos a finales del siglo pasado y comienzo del siglo XXI han revolucionado sustancialmente la manera de enfocar los síndromes epilépticos desde el punto de vista etiológico y las neuroimágenes con sus aplicaciones cuantitativas son empleadas en la práctica clínica de forma certera en aras de lograr un diagnóstico eficiente en los síndromes epilépticos.

Bibliografía

- (1) Berkovic S, Andermann F, Olivier A. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991;29:175-82.
- (2) Jackson GD. New techniques in magnetic resonance and epilepsy. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 6:S2-13.
- (3) Frater JL, Prayson RA, Morris III HH, Bingaman WE. Surgical pathologic findings of extratemporal-based intractable epilepsy: a study of 133 consecutive resections. *Arch Pathol Lab Med* 2000 Apr;124(4):545-9.
- (4) Wolf H, Blumcke I. Pathological findings in mesial temporal sclerosis. In: Kotagal P, Lüders H, editors. *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego: Academic press; 1999. p. 133-9.



- (5) Chang B, Lowenstein D. Epilepsy. *N Engl J Med* 2003;349:1257-66.
- (6) Cascino G. Epilepsy and brain tumors: implications for treatment. *Epilepsia* 1990;31 (Suppl. 3):S37-S44.
- (7) Palmieri A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: results of surgical treatment. *Ann Neurol* 1991 Dec;30(6):750-7.
- (8) Engel J, Jr. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996 Mar 7;334(10):647-52.
- (9) Bernasconi A. Advanced MRI analysis methods for detection of focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2003 Sep;5 Suppl 2:S81-S84.
- (10) Pillai J, Hessler R, Allison J, Park Y, Lee M, Lavin T. Advanced MR imaging of cortical dysplasia with or without neoplasm: a report of two cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23(1686):1691.
- (11) Jack CJ, Gehring D, Sharbrough F. Temporal lobe volume measurement from MR images: accuracy and left-right asymmetry in normal persons. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:21-9.
- (12) Andreasen N, Rajarethinam R, Cizadlo T. Automated atlas based volume estimation of human brain regions from MR images. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:98-106.
- (13) Alemán-Gómez Y, Melie-García L, Valdés-Hernandez P. IBASPM: Toolbox for automatic parcellation of brain structures. 2006.
- (14) Hammers A, Heckemann R, Koeppe M, Duncan J, Hajnal J, Rueckert D, et al. Automatic detection and quantification of hippocampal atrophy on MRI in temporal lobe epilepsy: a proof-of-principle study. *NeuroImage* 2007;36:38-47.
- (15) Kuzniecky RI. Neuroimaging of epilepsy: therapeutic implications. *NeuroRx* 2005 Apr;2(2):384-93.
- (16) Szabo CA, Lancaster J, Lee S, Xiong J, Cook C, Mayes B, et al. MR Imaging Volumetry of Subcortical Structures and Cerebellar Hemispheres in Temporal Lobe Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;27:2155-60.
- (17) Barkovich AJ, Rowley HA, Andermann F. MR in partial epilepsy: value of high-resolution volumetric techniques. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995 Feb;16(2):339-43.
- (18) Cendes F, Andermann F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Watson C, et al. Mri Volumetric Measurement of Amygdala and Hippocampus in Temporal-Lobe Epilepsy. *Neurology* 1993;43(4):719-25.
- (19) Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Proton Magnetic-Resonance Spectroscopic Images and Mri Volumetric Studies for Lateralization of Temporal-Lobe Epilepsy. *Magnetic Resonance Imaging* 1995;13(8):1187-91.
- (20) Trápaga Quincoses O, Morales Chacon L. Volumetría y electroencefalografía digital en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial farmacorresistente sometidos a cirugía. *REVISTA DE NEUROLOGÍA* 2008;46(2):77-83.
- (21) Bonilha L, Kobayashi E, Rorden C, Cendes F, Li LM. Medial temporal lobe atrophy in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Dec;74(12):1627-30.
- (22) Natsume J, Bernasconi N, Andermann F, Bernasconi A. MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2003 Apr 22;60(8):1296-300.
- (23) Betting LE, Li LM, Lopes-Cendes I, Guerreiro MM, Guerreiro CA, Cendes F. Correlation between quantitative EEG and MRI in idiopathic generalized epilepsy. *Hum Brain Mapp* 2010 Sep;31(9):1327-38.
- (24) Ciumas C, Savic I. Structural changes in patients with primary generalized tonic and clonic seizures. *Neurology* 2006 Aug 22;67(4):683-6.
- (25) Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry-The methods. *NeuroImage* 2000;11:805-21.
- (26) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* 1994;2(4):189-210.

- (27) Bernasconi A. Quantitative MR imaging of the neocortex. *Neuroimag Clin N Am* 2004;14:425-36.
- (28) Wellcome Department of Functional Imaging Laboratory Neuroscience (FIL), London, Reino Unido. 2008.
Ref Type: Internet Communication
- (29) Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 2001 Jul;14(1 Pt 1):21-36.
- (30) Good C, Johnsrude I, Ashburner J. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001;14:21-36.
- (31) Keller SS, Roberts N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: An introduction and review of the literature. *Epilepsia* 2008;49(5):741-57.
- (32) May A, Ashburner J, Buchel C. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999;5:836-8.
- (33) Salmond C, Ashburner J, Connelly A. The role of the medial temporal lobe in autistic spectrum disorders. *Eur J Neurosci* 2005;22:764-72.
- (34) Cannon T, Thompson P, van Erp T. Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:3228-33.
- (35) Bernasconi N, Duchesne S, Janke A, Lerch J, Collins DL, Bernasconi A. Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2004;23(2):717-23.
- (36) Colliot O, Bernasconi N, Khalili N, Antel SB, Naessens V, Bernasconi A. Individual voxel-based analysis of gray matter in focal cortical dysplasia. *Neuroimage* 2006 Jan 1;29(1):162-71.
- (37) Keller SS, Mackay CE, Barrick TR, Wiesmann UC, Howard MA, Roberts N. Voxel-based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy. *NeuroImage* 2002 May;16(1):23-31.
- (38) Woermann FG, Free SL, Koeppe MJ, Sisodiya SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain* 1999 Nov;122 (Pt 11):2101-8.
- (39) Woermann FG, Free SL, Koeppe MJ, Ashburner J, Duncan JS. Voxel-by-voxel comparison of automatically segmented cerebral gray matter—A rater-independent comparison of structural MRI in patients with epilepsy. *NeuroImage* 1999 Oct;10(4):373-84.
- (40) Bonilha L, Rorden C, Appenzeller S, Carolina Coan A, Cendes F, Min Li L. Gray matter atrophy associated with duration of temporal lobe epilepsy. *NeuroImage* 2006 Sep;32(3):1070-9.
- (41) Bonilha L, Rorden C, Castellano G, Cendes F, Li LM. Voxel-based morphometry of the thalamus in patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. *NeuroImage* 2005 Apr 15;25(3):1016-21.
- (42) Huppertz HJ, Wellmer J, Staack AM, Altenmüller DM, Urbach H, Kroll J. Voxel-based 3D MRI analysis helps to detect subtle forms of subcortical band heterotopia. *Epilepsia* 2008 May;49(5):772-85.
- (43) Palmieri A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004 Mar 23;62(6 Suppl 3):S2-S8.
- (44) Yasuda C, Valise C, Saude A, Pereira F, Costa A, Morita M, et al. Changes on white and grey matter volume after successful surgery for refractory MTLLE revealed by voxel based morphometry (VBM). *Epilepsia* 2008;49(suppl 7):481-2.
- (45) Connelly A. MR diffusion and perfusion in epilepsy. In: Kuzniecky R, Jackson G, editors. *Magnetic Resonance in Epilepsy: Neuroimaging Techniques*. 2nd ed. London: Elsevier; 2005. p. 315-32.
- (46) Ozsunar Y, Grant PE, Huisman TA, Schaefer PW, Wu O, Sorensen AG, et al. Evolution of water diffusion and anisotropy in hyperacute stroke: significant correlation between fractional anisotropy and T2. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 May;25(5):699-705.



- (47) Assaf BA, Mohamed FB, Abou-Khaled KJ, Williams JM, Yazeji MS, Haselgrove J, et al. Diffusion tensor imaging of the hippocampal formation in temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003 Oct;24(9):1857-62.
- (48) Yogarajah M, Duncan JS. Diffusion-based magnetic resonance imaging and tractography in epilepsy. *Epilepsia* 2008 Feb;49(2):189-200.
- (49) Powell H, Parker G, Alexander D. MR tractography predicts visual field defects following temporal lobe resection. *Neurology* 2005;65:596-9.
- (50) Flugel D, Cercignani M, Symms MR, O'Toole A, Thompson PJ, Koepp MJ, et al. Diffusion tensor imaging findings and their correlation with neuropsychological deficits in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis. *Epilepsia* 2006 May;47(5):941-4.
- (51) Wieshmann UC, Symms MR, Shorvon SD. Diffusion changes in status epilepticus. *Lancet* 1997 Aug 16;350(9076):493-4.
- (52) Fabene P, Marzola P, Sbarbati A, Bentivoglio M. Magnetic resonance imaging of changes elicited by status epilepticus in the rat brain: diffusion-weighted and T2 weighted images, regional blood volume maps, and direct correlation with tissue and cell damage. *NeuroImage* 2003;18:375-89.
- (53) Luat AF, Chugani HT. Molecular and diffusion tensor imaging of epileptic networks. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 3:15-22.:15-22.

Capítulo 22

Técnicas quirúrgicas para la epilepsia del lóbulo temporal

Rodrigo Ignacio Díaz Posada¹
Shirley J. Jolianiz Roa²
Juliana Acosta Uribe³

En este capítulo se explican diferentes técnicas quirúrgicas que se emplean para el tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal a partir de los aportes iniciales de Walter Penfield (1,2) y de Nimeyer (3,4), quien a mediados de 1950 introdujo el concepto de “extirpación selectiva del hipocampo y la amígdala”. Desde entonces han surgido diferentes modalidades de resecciones para la epilepsia del lóbulo temporal, desde la lobectomía completa hasta diferentes formas de practicar la amigdalohipocampectomía selectiva.

La “Lobectomía Temporal”, como lo indica su nombre, implica la extracción completa del lóbulo temporal y por eso el término debería reservarse para designar el caso de la extirpación total del lóbulo temporal. La identificación precisa de los focos epilépticos hace que hoy en día ésta práctica sólo ocurra raramente. Así mismo, el término “lobectomía temporal anterior” es una denominación errónea desde el punto de vista anatómico. Es preferible usar el término “resección temporal” e indicar más específicamente la extensión de la corteza y de las estructuras límbicas que se han extraído.

¹ Neurocirujano Universidad de Antioquia, Msc Educación, Miembro del grupo de cirugía de epilepsia, Jefe servicio Neurocirugía

² Joven Investigadora Departamento de Cirugía, Servicio Neurocirugía Universidad de Antioquia. Grupo de Investigación Sinapsis. Medellín. Colombia.

³ Joven Investigadora Departamento de Cirugía, Servicio Neurocirugía, Universidad de Antioquia. Grupo de Investigación

Anatomía quirúrgica del lóbulo temporal

Desde el valle silviano hasta la cisterna *ambiens* se pueden observar una serie de siete giros temporales dispuestos longitudinalmente y denominadas respectivamente, T1- T7. En un diagrama coronal (Figura 1) se pueden observar secuencialmente, y de manera similar, que estos giros están separados e identificados por una serie de 7 surcos longitudinales denominados por los símbolos S1-S7 (Figura 1). Los primeros tres giros ocupan la superficie externa del lóbulo y el cuarto y el quinto la superficie ventral (inferior).

El primer giro temporal o *T1* está bien demarcado dorsal y mesialmente por la cisura de Silvio y por un surco temporal superior profundo y largo también llamado surco paralelo o S1. T1 se extiende desde el polo temporal hacia atrás, formando el brazo posterior del giro supramarginal de acuerdo a un patrón constante.

El segundo giro temporal *T2* es usualmente más grande y más tortuoso que el primero y su aspecto dorsal corresponde al surco superior paralelo S1. Posteriormente, su extensión superior se une al lóbulo parietal para formar el brazo posterior del giro angular. T2 se separa pobremente del tercer giro temporal a través del segundo surco temporal que más bien es inconsistente y usualmente es interrumpido por bandas de tejido.

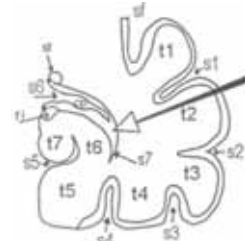


Figura 1

El tercer giro temporal, *T3*, ocupa el ángulo inferolateral del lóbulo. El cuarto giro temporal, *T4*, o giro fusiforme ocupa su superficie inferior. Estrecho en la parte anterior donde emerge desde el polo temporal, se hace más ancho en la dirección del cuarto giro occipital, el cual tiene el mismo patrón en la dirección opuesta. La porción central de estos dos giros se fusionan para formar el giro fusiforme. Este giro fusiforme se conecta usualmente con el tercer giro temporal a través del tercer surco S3 por diferentes puentes anastomóticos. En su parte mesial sin embargo, este está demarcado del quinto giro temporal (giro parahipocampal) por la fisura colateral (S4) notablemente por su profundidad y constancia. Originándose en el lóbulo occipital esta fisura se extiende hacia adelante en la dirección del surco rinal, localizado justamente en frente del uncus. Dentro de la extensión posterior del cuerno temporal, la parte más profunda de la fisura colateral empuja la pared ventricular para formar la eminencia colateral.

El quinto giro temporal, *T5*, es mejor conocido bajo el término de giro parahipocampal, debido a su relación estrecha con el hipocampo con el cual se hace continuo. Ocupa la porción interna e inferior del lóbulo temporal por debajo del hipocampo. Esta claramente demarcado lateralmente por la fisura colateral S4 y mesialmente por la fisura transversa (cisterna *ambiens*).

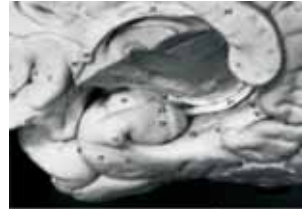


T5 no alcanza el polo temporal sino que se termina 2 cms por delante y mesial a este, separándose desde abajo hacia arriba para formar un codo abrupto, los dos brazos de él llegan a estar en contacto con el surco uncal. El surco uncal contiene la arteria hipocampal y es continua posteriormente con el sur-



co de su mismo nombre, así el giro parahipocampal se separa externa y mesialmente de la extensión anterior del cuarto giro temporal y del polo temporal por el surco rinal, la cual forma un agujero 2 cms por detrás del polo temporal. Este surco que corre principalmente en el plano vertical se extiende en la superficie inferior del polo temporal en la dirección del surco colateral sin alcanzarlo, posteriormente el giro parahipocampal se divide en dos partes por la extensión anterior del surco calcarino, una parte superior que llega a ser el istmo del giro del cíngulo y una inferior que es continuo con el giro lingual del lóbulo occipital. El hipocampo está virtualmente ubicado sobre el giro para hipocampal formando una convolución separada (*T6*), su porción anterior o cabeza es corto y ancha de aproximadamente 15 a 18 mm. Ocupa la parte rostral del cuerno temporal y se pliega mesialmente hacia la parte posterior del uncus.

El giro dentado o *T7* es una banda gris en forma de C que corre paralelo y por debajo de la fimbria y localizada entre esta y el giro parahipocampal de la cual está separada por el surco de su mismo nombre. El término formación hipocampal se refiere tanto al giro parahipocampal como al propio hipocampo.



T6, T7

Corticoamigdalohipocampectomía

Es una resección cortical temporal que se extiende 4.5 cms a lo largo de la cisura silviana en el lado dominante y 5 cms en el hemisferio no dominante (5, 6, 7,8). La técnica consiste en un vaciamiento del giro con aspiración subpial de la corteza (9), (Figura 2). El procedimiento se acompaña de coagulación bipolar y perforación tanto de la aracnoides y pia a lo largo del primer giro temporal, y con aspiración ultrasónica el contenido del giro es extraído.

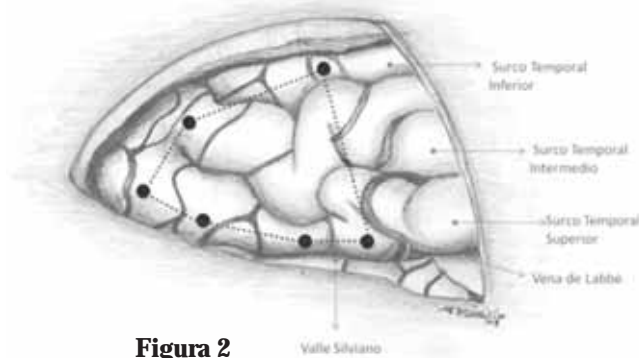


Figura 2

Una vez la corteza ha sido reseca se procede con la división de las pequeñas ramas operculares de la arteria cerebral media correspondientes al segmento M3 que corren desde la cisura silviana al surco temporal superior por debajo de la vena silviana. Durante la división de estas ramas arteriales es importante dejar suficiente flujo arterial por si ocurre un sangrado

durante su división para no lesionar las venas silvianas. En este punto del procedimiento se estudia el patrón de distribución de la circulación arterial y venosa para evitar cambios isquémicos subsecuentes detrás de los bordes de la resección, la cual se extendería hacia abajo cruzando el surco temporal superior y el giro lateral hacia la fisura colateral. Aquí se exponen, coagulan y dividen tanto las superficies superior e inferior del surco superior. La línea de incisión se lleva hacia adelante a través del giro fusiforme. El primer giro temporal se extrae con lo cual se logra exponer las ramas M2 de la arteria cerebral media. Disección que se realiza subpialmente dejando intactos los troncos vasculares. El pedúnculo de sustancia blanca del lóbulo temporal se identifica fácil debajo del tronco inferior de M2, el cual es incidido en la dirección del cuerno temporal. Se reseca la neocorteza “en bloc”.

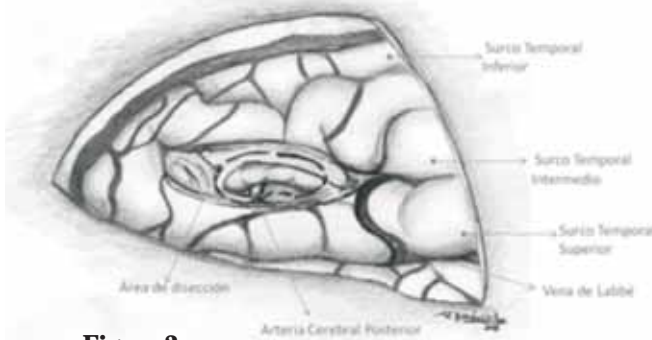
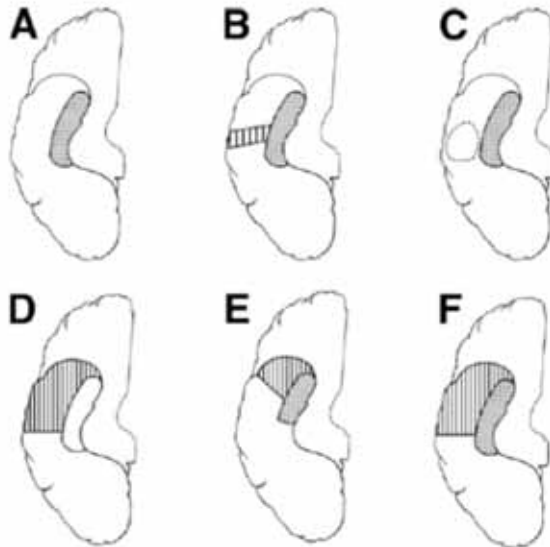


Figura 3

La apertura del cuerno temporal se facilita usualmente si se sigue la fisura colateral. El ventrículo se encuentra dorsal al fondo de la cisura expuesta (Figura 3). Las referencias quirúrgicas de las estructuras límbicas aparecen cuando se eleva el techo del cuerno temporal desplazando hacia arriba el plejo coroideo para exponer la fimbria. El espacio lateral al hipocampo se llama hendidura ventricular y está limitada ventralmente por el surco ventricular el cual es un punto de referencia quirúrgico crucial (Figura 4). El espacio anterior al hipocampo es la hendidura anterior. El límite posteroinferior de la amígdala corresponde al borde anterior del cuerno temporal donde usualmente forma un bulto suave. El primer paso para la extracción de la formación del hipocampo consiste en la disección lateral al surco ventricular sobre la eminencia colateral. Con el aspirador ultrasónico se inicia la resección endopial del giro parahipocampal desde atrás hacia adelante mesial a la fisura colateral. De esta manera el borde del tentorio y la cisterna *ambiens* se exponen subpialmente. Hay que tener cuidado de no lesionar la arteria cerebral posterior que está localizada en el borde mesial del giro parahipocampal. El propio hipocampo se moviliza lateralmente hacia la cavidad parahipocampal para obtener mejor visualización de la fimbria. La línea de transección se extiende mesialmente a través de la fimbria y del giro dentado exponiendo la entrada del surco hipocampal. El cuerpo del hipocampo o cola se secciona transversalmente y se moviliza hacia arriba y adelante, posibilitando la visión del surco hipocampal, que se convierte en un punto de refe-

rencia importante. Posteriormente, el surco del hipocampo, el cual es un espacio virtual, que se abre anteriormente hacia el surco uncal que contiene las arterias y venas del hipocampo. Elevando el hipocampo, las pequeñas arterias y venas que entran y salen el cuerpo del hipocampo se visualizan claramente, coagulándose o simplemente separándose del hipocampo. Extendiendo la disección anterior al surco, se entra al uncus. Una resección radical del uncus se lleva a cabo nuevamente a través de la aspiración endopial con el instrumento ultrasónico, esta maniobra es simplificada identificando la extensión anterior de la fimbria que se proyecta hacia el aspecto posterior cónico del uncus llamado ápex. El borde libre del tentorio también es un punto de referencia importante. El uncus puede ser vaciado cuidadosamente con el disector ultrasónico en un parámetro bajo por ejemplo, colocando la vibración y la succión entre un 10 y 15% de la potencia máxima. Debe tenerse un cuidado meticuloso para reconocer el pedúnculo cerebral, el cual se visualiza a través de la pia de la cisterna *ambiens* o crural. Más anteriormente el ápex del uncus se proyecta hacia el giro *ambiens* que está mesial al borde libre del tentorio, anterior al pedúnculo y dorsal al nervio oculomotor. Dejando la pia intacta y resecando solamente la corteza, la cisterna basal puede ser claramente identificada a lo largo del borde libre del tentorio, la cual se puede observar a través de la pia. Se visualiza el nervio oculomotor y se sigue hacia atrás al primer segmento de la arteria cerebral posterior (P1). La resección del uncus da cuenta de la resección de la mayor parte de la amígdala ya que la porción anterior del uncus es en parte la extensión mesial de la amígdala. Quirúrgicamente el borde anterior de la amígdala corresponde a la vayécula silviana que contiene el segmento M1 de la arteria cerebral media. Dorsalmente, su límite solamente puede ser definido con la identificación del surco endorrinal localizado sobre la extensión dorsomesial de propiamente el uncus. Para hacer un abordaje apropiado y llevar a cabo la resección de la extensión dorsal de la amígdala, la entrada a la arteria coroidea anterior en el ventrículo debe ser visualizada y si es posible seguir su curso dentro del tejido endorrinal (supramigdalina).



Estructuras mesiales del lóbulo temporal

Amigdalohipocampectomía

Corticoamigdalohipocampectomía

Lobectomía temporal

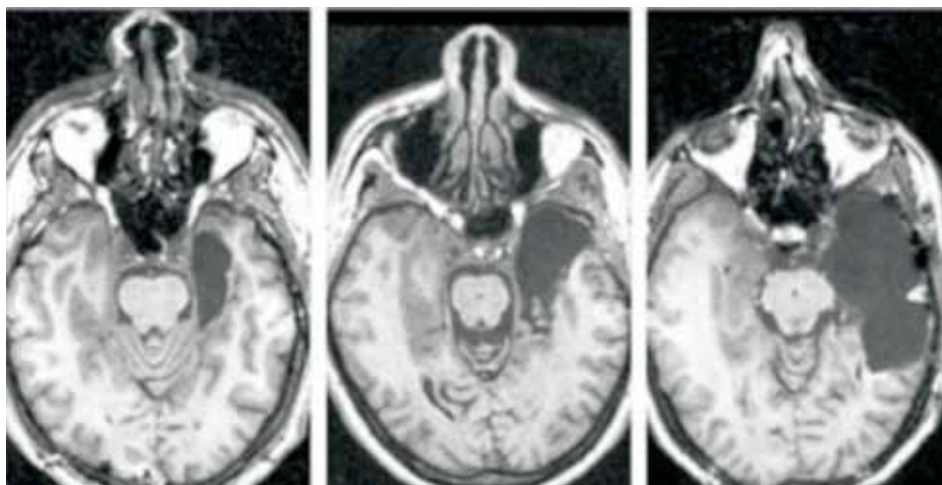


Figura 4

Tratamiento quirúrgico de la ELT: esquema de los abordajes típicos para resecciones limitadas y más extensas que la estándar. A. amigdalohipocampectomía selectiva, incluyendo la cabeza y el cuerpo del hipocampo al igual que partes de la amígdala, giro parahipocampal y uncus. B. resección temporal basal más AH. C. lesionectomía temporal lateral sin o con AH. D. lobectomía temporal lateral (neocortical). E. resección polar más AH anterior. F. lobectomía temporal anterior estándar (clásica) incluyendo AH, la extensión de la resección lateral normalmente llega a 4,5cm en el lado dominante y 5,5 en el lado no dominante.

Corticoamigdalectomía (CA)

Como su nombre lo indica la corticoamigdalectomía consiste en una resección cortical temporal anterior asociada a una resección de la amígdala con preservación de la propia formación del hipocampo. Usualmente la resección neocortical en si misma ha sido más bien limitada a los 4- 4.5 cm de corteza. Se ha utilizado esta modalidad de resección principalmente en pacientes con compromiso severo de la memoria y más específicamente en aquellos en quienes se ha fallado con el test ipsilateral de Amital (Wada). En aquellos pacientes en quienes se ha utilizado de esta modalidad con una memoria frágil se observa que ha sido de alguna utilidad en el control de las tendencias de las convulsiones mientras se evita el disturbio de la memoria, sin embargo los resultados en las tendencias de las convulsiones no han sido satisfactorios. En este procedimiento la resección cortical se realiza a lo largo de la fisura de Silvio pero se limita a los 4- 4.5 cm anteriores del tercer giro temporal. Se abre el



cuerno temporal con el propósito de identificar el hipocampo, el cual se deja in situ, así como la extensión correspondiente del giro parahipocampal; se lleva a cabo entonces una resección tan completa como sea posible de la amígdala y del uncus. Es prácticamente imposible evitar la invasión macroscópica de la parte anterior del hipocampo dentro del propio uncus.

Amigdalohipocampectomía selectiva

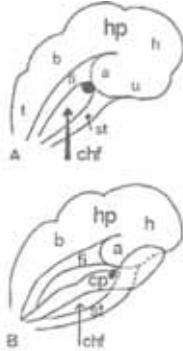


Figura 5

Este procedimiento fue realizado por Paulo Niemeyer en 1950 y representó un cambio significativo de la lobectomía estándar que estaba de moda para esa época. Niemeyer, y Niemeyer y Bello (10, 11) sugirieron un abordaje transcortical a través del segundo giro temporal alcanzando el hipocampo y la amígdala transventricularmente.

Yasargil ha desarrollado un abordaje diferente para practicar la amigdalohipocampectomía, usando la ruta transilviana (12), en esta técnica se incide la aracnoides que cubre la fisura de Silvio y se expone hasta la profundidad del surco circular, se hace una incisión entre las dos arterias temporales operculares, se secciona el pedúnculo temporal y se expone el cuerno ventricular. La formación del hipocampo se extrae a través de un abordaje extrapial tan lateralmente hasta la fisura colateral y se extrae la amígdala con una aspiración subpial. (Figura 6)

Tal como lo sugirió Niemeyer, (Figura 3 y 6), se practica una incisión de 2- 3 cm, ya sea dentro de la profundidad del primer surco temporal (S1) o preferiblemente a lo largo del borde superior del segundo giro temporal (T2) justamente debajo del surco y en frente del surco central.

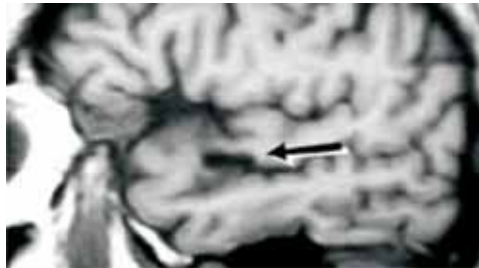


Figura 6

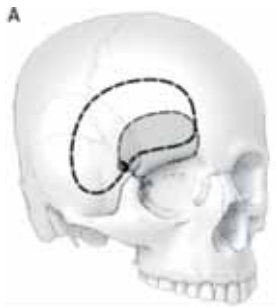
Usando el aspirador ultrasónico, se hace un corredor de aproximadamente 4 a 5 mm en altura hacia debajo de la línea endimaria el cual se abre con el mismo instrumento, se aplican separadores que posibilitan una mirada sin obstáculos del propio hipocampo. Se establecen una serie de puntos de referencia anatómicos para la extracción del hipocampo, de una manera seriada. Primero se localiza el surco lateral ventricular localizado entre el propio hipocampo e identificando la pared lateral del cuerno. Se visualizan la fimbria y el ápex del uncus en el lado interior elevando el plejo coroideo (Figura 7). Los bordes del epéndimo se

abren suficientemente para mirar la protuberancia de la amígdala y la punta del cuerno anteriormente así como el comienzo de la cola del hipocampo posteriormente. La propia resección se practica seccionando lateral al surco ventricular y una extracción intragigral endopial del giro parahipocampal a lo largo de su extensión anteroposterior. En la disección de la corteza mesialmente dentro del giro parahipocampal se debe tener cuidado de no lesionar la arteria cerebral posterior que se encuentra sobre su borde mesial. Esta se puede visualizar a través de la pía. La disección entonces se continua hacia adelante en el giro parahipocampal y se entra hacia la porción anterior del uncus. El propio hipocampo se desvía lateralmente hacia la cavidad vacía del giro parahipocampal revelando la fimbria la cual se secciona a lo largo de su longitud exponiendo la parte medial del giro dentado. Esta se secciona en la unión del cuerpo y la cola y después se eleva exponiendo los vasos perforantes que llegan desde la arteria hipocampal; estas se coagulan y dividen y el surco se sigue hacia adelante dentro del uncus. En este punto el contenido de la porción anterior del uncus también se extrae a través de una aspiración subpial teniendo siempre cuidado de no tocar el pedúnculo cerebral. El contenido completo del uncus se vacía, incluyendo los segmentos que llenan la cisterna basal, se debe tener extremo cuidado de identificar la extensión dorsomedial de la amígdala que corresponde al surco endorrinal para poder realizar una extracción radical de toda la amígdala. Un punto de referencia importante en esta área es la entrada de la arteria coroidea anterior en la cavidad ventricular donde ella se abre en abanico para formar el plejo coroide (el punto coroide). Si se necesita una resección mayor de la extensión posterior de los giros hipocampal y parahipocampal, está se obtiene a través de la aspiración hacia atrás, subependimaria y endopial, en la dirección de la cisterna tectal, a lo largo del pedúnculo cerebral y del segmento P2 de la arteria cerebral posterior. La extensión posterior de la resección de la formación hipocampal corresponde al surco mesencéfalo lateral que corre verticalmente entre el pedúnculo cerebral y el tectum.



Figura 7

Figueiredo Eberval Gadelha, Deshmukh Pushpa P, Nakaji Peter Crusius, Marcelo U. Teixeira Manoel J, Spetzler Robert F, Preul, Mark C (20,21,22,23) han demostrado que la ruta subfrontal mínimamente invasiva es igualmente segura para practicar la amigdalohipocampectomía. En ésta vía, se evita la lesión de las vías ópticas, en especial del asa de Meyer.



Tomado de: Figueiredo Eberval Gadelha, Deshmukh Pushpa P, Nakaji Peter Crusius, Marcelo U. Teixeira Manoel J, Spetzler Robert F, Preul Mark C. Anterior Selective Amygdalohippocampectomy: Technical Description and Microsurgical Anatomy. Neurosurgery. 66(3) (Operative Neurosurgery 1):ons45-ons53, March 2010.



Resecciones a la medida (tailored) asociados con una lesión en el lóbulo temporal

Dentro de los límites del lóbulo temporal, se pueden reconocer dos tipos grandes de resección asociados con una lesión, dependiendo de la proximidad de esta con las estructuras límbicas. Si la lesión es superficial y compromete la neocorteza solamente o si esta se encuentra localizada en la extensión posterior del lóbulo temporal es preferible entonces extraer solamente la lesión y el tejido gliótico que la rodea, especialmente si la lesión está bien delimitada tal como es el caso con los hemangiomas cavernosos o los hamartomas. Por otro lado, si la lesión es de pequeño volumen pero localizado dentro de las estructuras límbicas o en su inmediata vecindad entonces es preferible la resección tanto de la lesión como de la amígdala y de la formación hipocampal; de todas maneras cada caso necesitará ser considerado individualmente. Cualquiera que sea la naturaleza y extensión de estas lesiones se usará la misma técnica endopial que se describió previamente.

Complicaciones

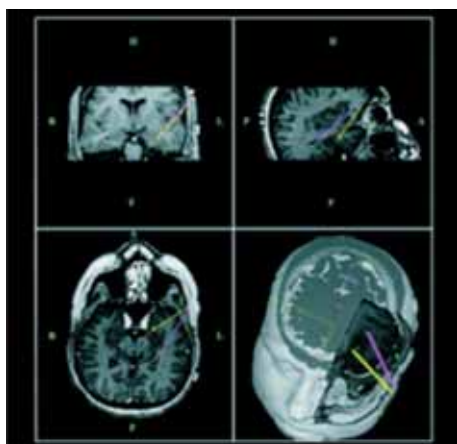
La cirugía del lóbulo temporal puede asociarse a defectos del campo visual, más comúnmente una cuadrantopsia superior parcial, la cual no es considerada un problema por los pacientes. La tasa de defectos en el campo visual parece ser gradualmente superior después de la AH transcortical comparado con la transilviana. Alteraciones cognitivas son efectos adversos relevantes, especialmente después de cirugías del lóbulo temporal izquierdo.

Aunque la neurocirugía se ha vuelto más segura con las técnicas microneuroquirúrgicas y la planeación con la tractografía, aún existen ciertos riesgos, por ejemplo las hemorragias postquirúrgicas, infecciones, etc. Además del riesgo general descrito para los procedimientos intracraneales, hay algunos riesgos especiales para pacientes con epilepsias refractarias al tratamiento médico, debido a los desordenes de la coagulación inducidos por la medicación (por ejemplo la enfermedad de Von Willebrand). Generalmente, las tasas de complicaciones son relativamente bajas y estimadas como aceptables, con cerca del 1-2% de morbilidad permanente. Complicaciones neurológicas típicas son principalmente las disfasias temporales o hemiparesias, causadas por la manipulación del edema cerebral inducido o las contusiones cerebrales, infartos de pequeños vasos y hemorragia. Existen los problemas quirúrgicos clásicos como infección, trombosis, etc., en el rango del 2-4% que raramente causan daño permanente. La tasa de mortalidad es <1% en la mayoría de las series.

Como es de esperar las tasas de complicaciones son más altas cuando se operan pacientes mayores de 50 años. Las hemorragias parecen mostrar una distribución característica después de la cirugía de epilepsia: la mayoría es localizada lejos del sitio de cirugía en el vermix cerebeloso superior. Este ocurre en el postoperatorio y se piensa que se relaciona con la cantidad de líquido cefalorraquídeo perdido, especialmente después de la lobectomía temporal. Otras hemorragias típicas, asociadas principalmente con disfasia, se encuentran en el opérculo frontal izquierdo después de la AH, y sólo un pequeño porcentaje de hematomas se localiza en la cavidad de resección.

Uso del neuronavegador en la cirugía del lóbulo temporal

La cirugía guiada por imágenes es de gran utilidad particularmente en los procedimientos sobre el lóbulo temporal, este abordaje ha sido útil para centrar la craneotomía en relación con los giros centrales y temporales subyacentes, es particularmente útil porque reduce el tamaño de la craneotomía en la amigdalohipocampectomía selectiva y para centrar la incisión cortical a lo largo de la extensión anteroposterior de la parte superior del giro T2 y en frente del surco central, particularmente en el hemisferio dominante. El uso del señalador del neuronavegador facilita la entrada al ventrículo y ayuda a verificar la posición de los instrumentos quirúrgicos durante el procedimiento y determina con precisión tanto la extensión anterior como posterior a lo largo de la resección en los bordes del tallo cerebral, también es útil para determinar y medir precisamente la extensión de la resección neocortical a lo largo del piso y de la fisura de Silvio. Finalmente puede ser usado para colocar electrodos profundos con una gran precisión sobre la amígdala y el hipocampo y obtener información que se genere con la estimulación durante la electrocorticografía.



Tomado de: Advanced Surgical Approach for Selective mygdalohipocampectomy through Neuronavigation. Wurm, Gabriele; Wies, Willibald; Schnizer, Mathilde; Trenkler, Johannes; Holl, Kurt. *Neurosurgery*. 46(6):1377-1383, June 2000.

Bibliografía

1. Penfield W, Baldwin M: temporal lobe seizures and the technique of subtemporal lobectomy. *ANN Surg* 134:625-634, 1952.
2. Penfield W, Flanagan H: Surgical therapy of temporal lobe seizures. *Arch Neurol Psychiatry* 64:491-500, 1950.
3. Fried I. Anatomic temporal lobe resections for temporal lobe epilepsy; in Silbergeld DL, Ojemann GA (eds): *Epilepsy Surgery*, Neurosurgery Clinics of North America. Philadelphia, Saunders, 1993, vol 4, pp 233-243.



4. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B .Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Neurology*. 2003;60(4):538- 547.
5. Matsuura M. Indication for anterior temporal lobectomy in patients with temporal lobe epilepsy and psychopathology. *Epilepsia* 2000; 41(9): 39–42.
6. Bailey P, Gibbs FA. The surgical treatment of psychomotor epilepsy. *JAMA*. 1951;145:365-370.
7. Engel Jr J, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003;60:538-47.
8. Clusmann H. Predictors, procedures, and perspective for temporal lobe epilepsy surgery. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008;29(1):60-70.
9. Uijl SG, Leijten FS, Parra J, Arends JB, van Huffelen AC, Moons KG. What is the current evidence on decision-making after referral for temporal lobe epilepsy surgery? A review of the literature. *Seizure* 2005;14(8):534-40.
10. Clusmann H, Schramm J, Kral T, et al. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg*. 2002;97(5):1131-1141
11. Dasheiff RM. Epilepsy surgery: Is it an effective treatment? *Ann Neurol*. 1989;25(5):506-510.
12. Gonçalves-Ferreira A, Miguéns J, Farias JP, Melancia JL, Andrade M. Selective amygdalohippocampectomy: Which route is the best? An experimental study in 80 human cerebral hemispheres. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1994;63(1-4):182-191. review.
13. *Epileptic Disord*. 2003;5(2):63-75.5. Vajkoczy P, Krakow K, Stodieck S, Pohlmann-Eden B, Schmiedek P. Modified approach for the selective treatment of temporal lobe epilepsy: Transylviantranscisternalmesial en bloc resection. *J Neurosurg*. 1998;88(5):855-862.
14. Feindel W, Rasmussen T. Temporal lobectomy with amygdectomy and minimal hippocampal resection: Review of 100 cases. *Can J Neurol Sci*. 1991;18(4 Suppl):603-605.13.
15. Niemeyer P. The transventricular amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy. In: Baldwin M, Bailey P, eds. *Temporal Lobe Epilepsy*. Springfield: CharlesC Thomas; 1958:461-482.14.
16. Park TS, Bourgeois BF, Silbergeld DL, Dodson WE. Subtemporal transparahippocampal lobe epilepsy. Technical note. *J Neurosurg*. 1996;85(6):1172-1176.15.
17. Polkey CE, Binnie CD. Neurosurgical treatment of epilepsy. In, Laidlaw J, Ritchen A, Chadwick D, eds. *A Textbook of Epilepsy*. New York: Churchill-Livingstone;1993:561-661.16.
18. Rasmussen T, Feindel W. Temporal lobectomy: Review of 100 cases with major *Neurol Sci*. 1991;18(4 Suppl):601-602.
19. Shimizu H, Suzuki I, Ishijima B. Zygomatic approach for resection of mesial temporalepileptic focus. *Neurosurgery*. 1989;25(5):798-801.23.
20. Figueiredo EG, Deshmukh P, Nakaji P, et al. The minipterional craniotomy: Technical description and anatomic assessment. *Neurosurgery*. 2007;61(5 Suppl2):256-265.24.
21. Figueiredo EG, Deshmukh V, Nakaji P, et al. An anatomical evaluation of the minisupraorbitalapproach and comparison with standard craniotomies. *Neurosurgery*.2006;59(4 Suppl 2):ONS212–ONS220, 2006.25.
22. Figueiredo EG, Deshmukh P, Zabramski JM, Preul MC, Crawford NR, SpetzlerRF. The pterional-transylvian approach: An analytical study. *Neurosurgery*.2006;59(Suppl 2):ONS263-ONS269.
23. Figueiredo Eberval Gadelha, Deshmukh Pushpa P, Nakaji Peter Crusius, Marcelo U. Teixeira Manoel

- J, Spetzler Robert F, Preul Mark C. Anterior Selective Amygdalohippocampectomy: Technical Description and Microsurgical Anatomy. *Neurosurgery*. 66(3) (Operative Neurosurgery 1):ons45-ons53, March 2010.
24. Wurm, Gabriele; Wies, Willibald; Schnizer, Mathilde; Trenkler, Johannes; Holl, Kurt. Advanced Surgical Approach for Selective Amygdalohippocampectomy through Neuronavigation. *Neurosurgery*. 46(6):1377-1383, June 2000.

Capítulo 23

Epilepsia neocortical no lesional del lóbulo temporal

Juan Fernando Arias Montoya¹

Introducción

La epilepsia compromete al 0.5-1% de la población mundial (1), la organización mundial de la salud OMS le atribuye a la epilepsia el 1% de la discapacidad global, comparable con el cáncer de mama y de pulmón (2), el mayor costo es atribuido a la medicación que consumen los pacientes refractarios (3), muchos de estos pacientes con epilepsias incapacitantes son candidatos a cirugía (4).

Inicialmente era aceptado que solo el 20% de la epilepsia era extratemporal, principalmente frontal o central (5), algunos reportes han llegando incluso a reportar el 55% de causas extratemporales para la epilepsia (6). La epilepsia del lóbulo temporal y específicamente la esclerosis mesial temporal es la forma más común y la más refractaria al tratamiento farmacológico de todas las epilepsias (7).

En general, los resultados reportados por la mayoría de los grupos en los pacientes sometidos a cirugía para epilepsia temporomesial son: libres de crisis incapacitantes (65%), mejoría de crisis (21%) y sin mejoría (14%) (8-16). Ha sido demostrado en estudios clase I, aleatorios

¹ Neurocirujano Universidad de Antioquia, Neurocirujano funcional Hospital Italiano Buenos Aires, Argentina, Grupo Neural Clínica Soma. Medellín. Colombia.

controlados, que en la epilepsia por esclerosis mesial temporal, el tratamiento quirúrgico es superior al tratamiento médico (17) y en la epilepsia no temporomesial refractaria la cirugía es ampliamente recomendada (18).

El tratamiento quirúrgico de la epilepsia refractaria ha sido recomendado para ciertos “síndromes quirúrgicamente remediables”, incluyendo la epilepsia mesial temporal y las epilepsias neocorticales, causadas por discretas lesiones fácilmente resecables (19). Dado que resecciones menos extensas, pueden generar resultados postoperatorios comparables a la resección temporal anterior estándar en la epilepsia del lóbulo temporal en pacientes seleccionados, es importante la diferenciación entre epilepsia mesial y lateral.

Sin embargo, las epilepsias temporales neocorticales se convierten en un reto para los grupos de epilepsia. En las epilepsias temporales neocorticales el pronóstico postoperatorio no es tan bueno como en las epilepsias temporomesiales y presentan el riesgo de deterioro postoperatorio asociado a lesión de zonas elocuentes relacionadas principalmente con el lenguaje. El tratamiento quirúrgico en estos pacientes se complica aún más cuando no existe lesión demostrable en los estudios imaginológicos (tomografía o resonancia) obligando a estudios complementarios como tomografía por emisión de positrón único SPECT, tomografía por emisión de positrones PET y sustrato ictal por SPECT más resonancia (SISCOM). En esta difícil situación, el monitoreo intracraneal definirá el tipo de resección neocortical vs mesial (20) logrando resecciones corticales selectivas con mejores pronósticos cognitivos y de memoria (21).

La epilepsia del lóbulo temporal puede subdividirse en mesial y neocortical (22), esta última, solo recientemente reconocida y relacionada con diversos síndromes electroclínicos realizados por Wieser y col. (23) y con diferentes tipos de resección quirúrgica sugeridos (24); la definición exacta de la epilepsia temporal neocortical es difícil, según algunos autores y otros, han declarado las dificultades encontradas para la adecuada selección de la estrategia quirúrgica (25) e incluso, en las grandes series de epilepsia temporal, las referencias a la epilepsia neocortical son escasas (24), tal como es manifestado por Van Ness en su revisión “existen pocos estudios con seguimiento a largo plazo quirúrgicamente tratados” (26).

La resección estándar del lóbulo temporal es practicada actualmente por muchos grupos de epilepsia, sin embargo, cada vez se hace más necesaria la resección optimizada para cada caso en particular, logrando mejores resultados con la extensión necesaria de resección, soportada en el hecho que la mayoría de las zonas de inicio ictal se encuentran en las estructuras temporomesiales y que la neocorteza es importante en diversas funciones cognitivas y de lenguaje en el lado dominante.

Etiología

Las epilepsias pueden estar asociadas a lesiones identificadas en las imágenes diagnósticas y serán llamadas “lesionales”, o no existir lesión demostrable y ser llamadas “no lesionales”. los casos no lesionales son los más exigentes en su enfoque quirúrgico. Entre las causas más comunes de la epilepsia lesional están los tumores, principalmente gangliogliomas, gliomas de bajo grado y tumores epidermoides (27), cada vez más se hace posible la localización de malformaciones del desarrollo cortical en resonancias de pacientes con epilepsia (28).



En un estudio de 22 pacientes de epilepsia temporal, de los cuales 6 fueron neocorticales, hubo evidencia histológica de esclerosis mesial temporal en 12 de los 16 pacientes con epilepsia neocortical y 3 de los pacientes con inicio lateral (29) y las estructuras laterales mostraron grados variables de anomalías histológicas en 21 pacientes, entre las cuales se encontraron neuronas heterotópicas en sustancia blanca en 6 de los pacientes mediales y en todos los laterales; la presencia de lesiones glióticas con astrocitos GFAP positivos que comprometen todo el lóbulo fué un hallazgo frecuente (29).

Definición

Se considera que una definición puramente anatómica entre la epilepsia mesial temporal y la epilepsia neocortical temporal es inadecuada (22) y algunos autores manifiestan que a diferencia de la epilepsia temporal mesial, en la epilepsia temporal neocortical “hay lesiones por fuera del sistema límbico con descargas ictales que rápidamente se propagan al sistema límbico” (23) y los síndromes clínicos de la epilepsia temporal neocortical continúan estando poco definidos (20).

Existe poca información acerca de las epilepsias neocorticales temporales –en comparación con las epilepsias temporales mesiales– y su descripción, se realiza fundamentalmente en términos negativos, enfatizando la ausencia de características típicas de la epilepsia temporomesial: las auras epigástricas son raras en las epilepsias temporolaterales (30) o por el contrario, que las auras epigástricas son comunes para ambos síndromes y que las auras vertiginosas o auditivas son indicadoras de neocorteza y que los automatismos son mucho menos frecuentes en las epilepsias temporolaterales (31).

Identificación del foco epileptogénico

Siempre se debe considerar en las epilepsias temporales, la probabilidad de que la zona de inicio ictal se encuentre en la neocorteza, máxime cuando una tercera parte de los pacientes continúan convulsionando después de cirugía del lóbulo temporal (32). Existen varias posibles explicaciones que incluyen la resección incompleta de la región epileptogénica o áreas neocorticales que son epileptogénicamente independientes (33).

Todos los pacientes con epilepsia neocortical deben tener los siguientes estudios: En primer lugar, EEG de superficie, empleando procedimientos estándar de activación, como hiperventilación, estimulación luminosa y privación del sueño, que deben utilizarse de forma rutinaria (34) para detectar la presencia de actividad ictal como puntas u ondas agudas o anomalías como disminución en frecuencia de la señal focal, pues esta información orienta hacia el origen focal de la epilepsia (35); en segundo lugar, Video-EEG, pues todos los potenciales candidatos a cirugía por epilepsia extra-temporo-mesial, requerirán **una video-EEG (36)**.

Monitorización con Electrodo Intracraneales

Se realiza en aquellos casos en los cuales no exista una congruencia entre la lesión por resonancia, la semiología y el trazado EEG prolongado (37). La monitorización con electrodos

intracraneales mejora la resolución espacial, disminuye los artificios electroencefalográficos y la posibilidad de realizar estimulación cortical, sin embargo, no deben olvidarse algunas de sus limitaciones, como la menor extensión del área cortical a cubrir, la posibilidad de no lograr identificar el foco y las complicaciones inherentes al procedimiento quirúrgico (38); en contraste, su valor fue muy pobre cuando la información era congruente (39). La monitorización intracraneal para la localización de las crisis en la epilepsia temporal puede requerir tanto electrodos subdurales como electrodos hipocampales, cuando el caso no es claramente mesiotemporal. Existen dos técnicas para la implantación de electrodos hipocampales, la primera (técnica A), se realiza por medio del posicionamiento estereotáctico (marco de Zamorano-Dujovny) de electrodos hipocampales de 8 contactos; y la segunda técnica, se realiza mediante el posicionamiento directo de electrodos a través del giro temporal medio utilizando técnicas “*frameless*”; no se ha demostrado la superioridad de una técnica sobre la otra (40).

Asociada a la estimulación invasiva con electrodos hipocampales y subdurales, debido a la limitación espacial de los electrodos intracraneales, se complementa ésta con el posicionamiento de electrodos de superficie según la hipótesis a soportar, con el objetivo de optimizar el margen de efectividad espacial (área de cubrimiento) permitiendo el registro estereoelectroencefalográfico y de esta manera la mejor localización del área de inicio ictal, además de lograr correlacionar los posibles artificios de confusión propios de los electrodos de superficie.

Imágenes por resonancia magnética en la detección de epilepsia neocortical temporal

Si bien la esclerosis hipocampal es la lesión más frecuentemente detectada en las resonancias de los pacientes con epilepsia temporal (41) y determina un mejor pronóstico quirúrgico (42), es reconocido que una importante proporción de estos pacientes presentan compromiso neocortical en el análisis patológico (43) y en el análisis funcional (44).

Es probable que actualmente la valoración de las imágenes por resonancia de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal sea incompleta, dado que se fundamenta en la detección visual (cualitativa) de cambios en volúmenes o asimetrías; y permanece siendo subutilizada la valoración cuantitativa de los volúmenes temporales hasta ahora considerados como signos “suaves” de la epilepsia del lóbulo temporal. Con análisis cuantitativos se ha encontrado que el compromiso del neocortex temporal es mayor del que hasta ahora se creía, pues casi la mitad de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal tienen o atrofia hipocampal más atrofia neocortical (36%) o atrofia cortical sola (12%) comparándolo con la interpretación visual en el mismo estudio, solo el 12% presentaron cambios neocorticales con o sin atrofia hipocampal (45).

Tomografía de emisión de fotones único (SPECT)

Teniendo en cuenta el importante número de epilepsias neocorticales temporales sin lesión demostrada en la RM (46), la principal utilidad del SPECT es la definición de zonas activas



durante los eventos ictales (SPECT ictal), los radioisótopos tienen una rápida captación en el cerebro, durante los 30-60 segundos después de la administración (46), observándose su captación hasta por 24 horas post-inyección y estas imágenes se comparan con un SPECT interictal de base, sin embargo, hay estudios que demuestran su poca utilidad e incluso en ocasiones causar confusión (47), razón por la cual no es usado rutinariamente en nuestro grupo.

SISCOM

El término *SISCOM* (*Subtraction ictal SPECT coregistered with MRI*) se refiere a la combinación de las imágenes por resonancia más las imágenes por SPECT. Los cambios en flujo sanguíneo demostrados con el SISCOM pueden ayudar a ubicar el foco epileptogénico incrementando su poder localizador en relación al SPECT (88,2 vs 39,2%), cuando son comparados en forma independiente, el análisis visual ictal e interictal (48).

PET: Diferenciación entre epilepsia mesial temporal y lateral temporal

La PET es una herramienta diagnóstica útil en la valoración de las epilepsias neocorticales no lesionales probables candidatas a cirugía para la epilepsia (46).

Se ha encontrado hipometabolismo en los lóbulos temporales ipsilaterales al sitio de origen ictal en el 76% (76 medial y 77 lateral) y en el lóbulo temporal contralateral en el 32% de las pacientes (49).

Empleando [18F]FDG-PET (con fluorodeoxiglucosa F18) con mapeo paramétrico, con resoluciones de 16 mm, se encontró que en los pacientes con epilepsias laterales, el hipometabolismo fue menos extenso que en los pacientes con epilepsias mesiales; en el 64% de los casos de epilepsias mesiales el hipometabolismo fue tanto mesial como lateral y en una minoría de los pacientes con solo hipometabolismo lateral, el foco era lateral puro (49).

En general, se considera limitado el uso de la [18F]FDG-PET exceptuando casos seleccionados de epilepsias no lesionales para diferenciar entre epilepsias temporales laterales o mesiales (50); y la sensibilidad diagnóstica demostrada en el estudio de Carne y col., fué solo del 44% cuando se relacionó con el resultado postoperatorio (51).

Valoración neuropsicológica

En todo paciente posible candidato a cirugía por epilepsia neocortical en donde pueda verse comprometida la función del lenguaje, se hace necesaria la evaluación neuropsicológica (52), sin embargo en nuestro grupo, todo paciente candidato a cirugía de epilepsia es valorado neuropsicológicamente como protocolo. La valoración neuropsicológica tiene dos importantes propósitos, el primero es identificar probables zonas lesionales y el segundo es la lateralización para la dominancia del lenguaje (52). La prueba de Wada es necesaria en casos seleccionados para lateralizar el lenguaje, pero el uso de la RM funcional ha hecho cada vez menos necesaria dicha técnica.

Método quirúrgico

1. Técnica de inserción de electrodos profundos:

Durante la anestesia general y antes de la craneotomía para el posicionamiento de los electrodos subdurales, el paciente con el marco de estereotactia Zamorano-Dujovny, se traza la trayectoria marcando dos puntos, el primero en la amígdala y el segundo sobre el eje largo del hipocampo (Prazis-Tratamed); el paciente es ubicado en posición sentado, se acopla el arco del sistema para planear la incisión, después de incisión lineal y trepanotomía, se inserta un electrodo hipocampal de 8 contactos con separación entre 7-10 mm entre electrodos y se tunelizan los cables subcutáneamente lejos de la incisión. Este proceso se repite en el lado contralateral, en caso de ser necesaria la monitorización bilateral (Figura 1).

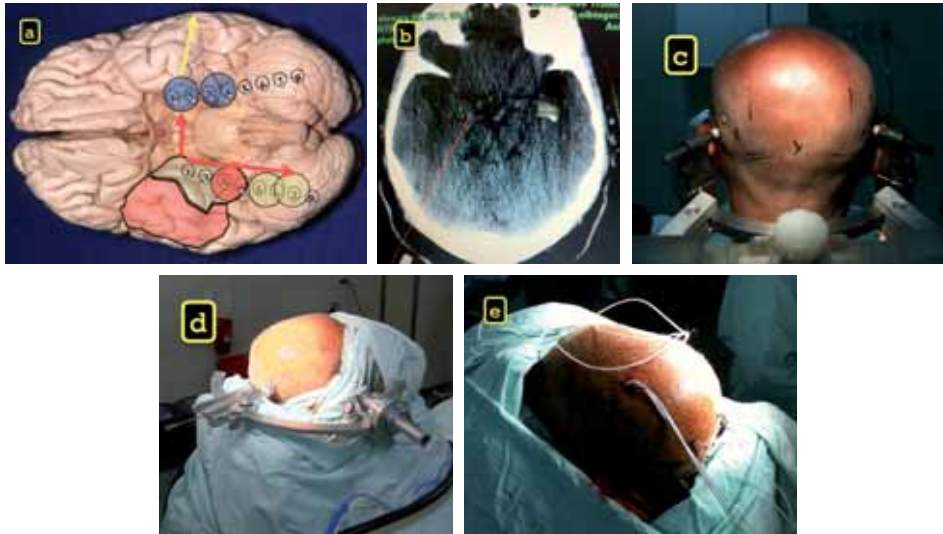


Fig 1: a. Modelo esquemático preoperatorio del posicionamiento de los electrodos según la hipótesis a probar; b. planeamiento computarizado en software Praezis, el blanco se ubica en la amígdala y la trayectoria se posiciona en el eje largo del cuerpo del hipocampo; c y d. se posiciona el marco de estereotactia ZD y se introduce el electrodo hipocampal; e. los cables de los electrodos deben tener un trayecto subcutáneo y fijarse a la piel.

2. Inserción de electrodos subdurales:

Se realiza bajo anestesia general, craneotomía y apertura dural. El posicionamiento de los electrodos se hace según la planeación y la hipótesis a probar desde pruebas no invasivas, de acuerdo con el neurofisiólogo a nivel intraoperatorio, se emplean electrodos fabricados por *Adtech Medical Instrument Corporation*. El deslizamiento subdural se realiza en forma suave y con abundante solución salina, sin ejercer presión puesto que esto conllevaría el riesgo de sangrado venoso por la ruptura de venas puentes, caso en el cual, por lo general, es suficiente el lavado exhaustivo con solución salina al 0.9% fría para que cese el sangrado; el cierre dural



se hace distal, al fin de la lámina de silicona; para evitar fístulas postoperatorias, se tunelizan subcutáneamente los cables lejos de la incisión y se dejan vendajes abundantes sobre la cabeza del paciente (Figura 2).

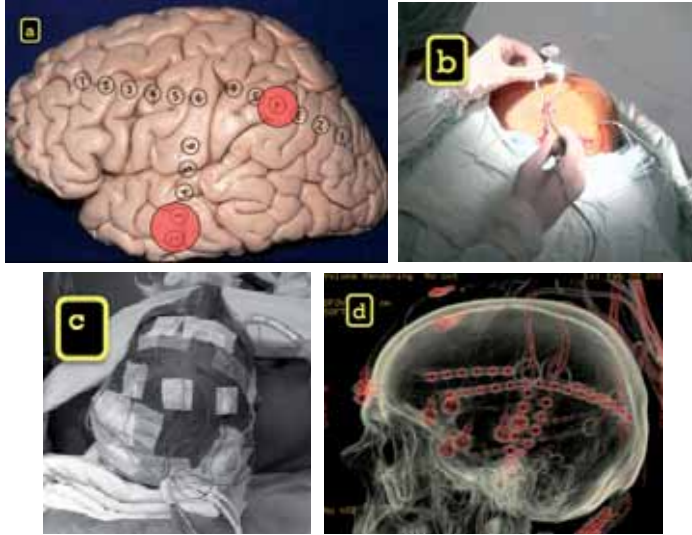


Fig 2: a. Planeación preoperatoria según la hipótesis a probar; b. apertura craneal, en este caso a través de pequeño orificio de trepanostomía; c. se complementa el registro con electrodos de superficie según el objetivo; d. se toman imágenes postoperatorias para identificar la posición de los electrodos.

Se realiza una tomografía volumétrica postoperatoria que permita evaluar el posicionamiento de los electrodos y en lo posible, hacer una correlación entre la reconstrucción 3D de los electrodos, el esquema preoperatorio y las fotografías intraoperatorias. El paciente queda con antibióticos profilácticos durante toda la fase de monitorización intracraneana y se mantiene tres días más después de retirados los electrodos y se hace suspensión supervisada de medicación anticonvulsivante.

Pronóstico en la epilepsia temporal neocortical

En las epilepsias del lóbulo temporal asociado a lesión, la probabilidad de quedar libre de crisis incapacitantes es del 49%, mejoría de crisis en el 30% y no mejoría en el 21% (53-56); aunque en varios estudios se mezclan los casos lesionales con los no lesionales, se considera que cuando solo los lesionales son tenidos en cuenta, la probabilidad de estar libre de crisis se incrementa al 63% (4). Si solo son considerados los pacientes con pobres resultados postoperatorios, se sabe que aproximadamente el 10% tienen origen neocortical y este origen quedó por fuera de la resección temporal (57). Algunos factores asociados a buen pronóstico son la presencia de lesión en la RM, la presencia de actividad rápida (beta)

al inicio de las crisis y la resección de la corteza adyacente a la lesión (35), pero incluso, en los casos de epilepsias lesionales neocorticales temporales, los resultados son más pobres que en las epilepsias temporo-mesiales (32).

Schram y col, en un estudio retrospectivo de 62 pacientes con epilepsias temporales neocorticales “puras”, excluyendo aquellas con rápida sincronización temporomesial o a quienes se les realizó hipocampectomía (solo tres de estos pacientes eran no-lesionales), con un seguimiento promedio de 21.9 meses, de los cuales el 43% de los pacientes requirieron monitoreo intracraneal con resultados adecuados (clase-I), que en el 79% de los pacientes, las complicaciones quirúrgicas se presentaron en un 3.3% y neurológicas en 1.6% de los casos (58).

La memoria verbal tiende a mejorar después de la resección clásica de lobectomía temporal anterior no dominante, pero empeora después de la cirugía del lado dominante, con la evaluación de la comprensión receptiva -prueba de Token- (59). Es escasa la información disponible de estudios aleatorizados controlados para variables como reingreso laboral, calidad de vida y déficits neuropsicológicos para las epilepsias neocorticales no lesionales puras (60).

Conclusiones

La epilepsia temporal neocortical no lesional es una entidad frecuente en pacientes con epilepsias temporales, tengan o no, lesiones mesiales y explican muchos casos de no adecuada respuesta a la amigdalohipocampectomía más lobectomía temporal anterior estándar. Su comprensión es un reto para los grupos de epilepsia y por lo general, se hace necesaria la monitorización con electrodos intracraneanos, logrando pronósticos adecuados y resecciones optimizadas.

Es necesario consolidar la experiencia que se tiene en la cirugía de epilepsia temporal para comprender las complejas interrelaciones existentes entre las estructuras temporomesiales y temporales laterales, su pronóstico funcional y de curación de epilepsia.

Bibliografía

1. Kinton L, Duncan JS. Frequency, causes, and consequences of burns in patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Sep; 65(3):404-5.
2. Murray CJL LA. Global comparative assessment in the health sector; disease burden, expenditures, and intervention packages. Geneva: World Health Organization. World Health Organization. 1994.
3. Begley CE, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Hauser WA. Cost of epilepsy in the United States: a model based on incidence and prognosis. *Epilepsia*. 1994 Nov-Dec; 35(6):1230-43.
4. Engel J, Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia*. 2003 Jun; 44(6):741-51.
5. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, et al. Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery. *Neurology*. 2003 Dec 23; 61(12):1680-5.
6. Manford M, Hart YM, Sander JW, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE): partial seizure patterns in a general population. *Neurology*. 1992 Oct; 42(10):1911-7.



7. Engel J, Jr. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: a case for early surgical intervention. *Neurology*. 1998 Nov;51(5):1243-4.
8. Arruda F, Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Villemure JG, Jones-Gotman M, et al. Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal. *Ann Neurol*. 1996 Sep; 40(3):446-50.
9. Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins RM, Jackson GD, Fabinyi GC, Brazenor GA, et al. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. *Neurology*. 1995 Jul; 45(7):1358-63.
10. Blume WT, Girvin JP. Altered seizure patterns after temporal lobectomy. *Epilepsia*. 1997 Nov; 38(11):1183-7.
11. Chung MY, Walczak TS, Lewis DV, Dawson DV, Radtke R. Temporal lobectomy and independent bitemporal interictal activity: what degree of lateralization is sufficient? *Epilepsia*. 1991 Mar-Apr; 32(2):195-201.
12. Elwes RD, Dunn G, Binnie CD, Polkey CE. Outcome following resective surgery for temporal lobe epilepsy: a prospective follow up study of 102 consecutive cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991 Nov; 54(11):949-52.
13. Kilpatrick C, Cook M, Kaye A, Murphy M, Matkovic Z. Non-invasive investigations successfully select patients for temporal lobe surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Sep; 63(3):327-33.
14. Lancman ME, Benbadis S, Geller E, Morris HH. Sensitivity and specificity of asymmetric recall on WADA test to predict outcome after temporal lobectomy. *Neurology*. 1998 Feb; 50(2):455-9.
15. Liu Z, Tian Z, Kang G, Cheng L, Li S, Chen X, et al. Surgical therapy of temporal lobe seizures. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1992; 58(1-4):194-9.
16. Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, Plummer C. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *JAMA*. 1996 Aug 14; 276(6):470-5.
17. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2; 345(5):311-8.
18. Tellez-Zenteno JF, Wiebe S. Long-term seizure and psychosocial outcomes of epilepsy surgery. *Curr Treat Options Neurol*. 2008 Jul; 10(4):253-9.
19. Langfitt JT. Cost-effectiveness of anterotemporal lobectomy in medically intractable complex partial epilepsy. *Epilepsia*. 1997 Feb; 38(2):154-63.
20. Jung WY, Pacia SV, Devinsky R. Neocortical temporal lobe epilepsy: intracranial EEG features and surgical outcome. *J Clin Neurophysiol*. 1999 Sep; 16(5):419-25.
21. Mintzer S, Sperling MR. When should a resection sparing mesial structures be considered for temporal lobe epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2008 Jul; 13(1):7-11.
22. Walczak TS. Neocortical temporal lobe epilepsy: characterizing the syndrome. *Epilepsia*. 1995 Jul; 36(7):633-5.
23. Wieser H EJJ, Williamson P, et al. Neocortical temporal lobe epilepsy: characterizing the syndrome. In: Press NYR, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*, ed 21993. p. 49-63.
24. Fried I SD. Temporal lobectomy: surgical aspects in *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*, ed 2.: Williams & Wilkins; 1997.
25. Cascino GD, Jack CR, Jr., Parisi JE, Sharbrough FW, Schreiber CP, Kelly PJ, et al. Operative strategy in patients with MRI-identified dual pathology and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1993 Feb; 14(2):175-82.
26. PC VN. Surgical outcome for neocortical (extrahippocampal) focal epilepsy, in Lüders H (ed): *Epilepsy Surgery* 1991.

27. Lefkopoulos A, Haritanti A, Papadopoulou E, Karanikolas D, Fotiadis N, Dimitriadis AS. Magnetic resonance imaging in 120 patients with intractable partial seizures: a preoperative assessment. *Neuroradiology*. 2005 May; 47(5):352-61.
28. Cakirer S, Basak M, Mutlu A, Galip GM. MR imaging in epilepsy that is refractory to medical therapy. *Eur Radiol*. 2002 Mar; 12(3):549-58.
29. Nishio S, Morioka T, Hisada K, Fukui M. Temporal lobe epilepsy: a clinicopathological study with special reference to temporal neocortical changes. *Neurosurg Rev*. 2000 Jun; 23(2):84-9.
30. A. E. Lateral (neocortical) temporal lobe epilepsy. In: Wolf P, ed. *Epileptic seizures and syndromes*. London: John Libbey & Co., Ltd; 1994.
31. Foldvary NR. Extrahippocampal temporal lobe epilepsy: clinical manifestations. *Epilepsia*. 1994; 35:109.
32. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol*. 2008 Jun; 7(6):525-37.
33. Lin JJ, Salamon N, Lee AD, Dutton RA, Geaga JA, Hayashi KM, et al. Reduced neocortical thickness and complexity mapped in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Cereb Cortex*. 2007 Sep; 17(9):2007-18.
34. Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Luders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*. 2001 Dec 11; 57(11):2022-8.
35. Centeno RS, Yacubian EM, Sakamoto AC, Ferraz AF, Junior HC, Cavalheiro S. Pre-surgical evaluation and surgical treatment in children with extratemporal epilepsy. *Childs Nerv Syst*. 2006 Aug; 22(8):945-59.
36. Quesney LF. Extratemporal epilepsy: clinical presentation, pre-operative EEG localization and surgical outcome. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1992; 140:81-94.
37. Zentner J, Hufnagel A, Ostertun B, Wolf HK, Behrens E, Campos MG, et al. Surgical treatment of extratemporal epilepsy: clinical, radiologic, and histopathologic findings in 60 patients. *Epilepsia*. 1996 Nov; 37(11):1072-80.
38. Dubeau F, McLachlan RS. Invasive electrographic recording techniques in temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 2000 May; 27 Suppl 1:S29-34; discussion S50-2.
39. Pondal-Sordo M, Diosy D, Tellez-Zenteno JF, Sahjpal R, Wiebe S. Usefulness of intracranial EEG in the decision process for epilepsy surgery. *Epilepsy Res*. 2007 May; 74(2-3):176-82.
40. Van Gompel JJ, Meyer FB, Marsh WR, Lee KH, Worrell GA. Stereotactic electroencephalography with temporal grid and mesial temporal depth electrode coverage: does technique of depth electrode placement affect outcome? *J Neurosurg*. 2010 Jul; 113(1):32-8.
41. Achten E, Boon P, De Poorter J, Calliauw L, Van de Kerckhove T, De Reuck J, et al. An MR protocol for presurgical evaluation of patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995 Jun-Jul; 16(6):1201-13.
42. Berg AT, Walczak T, Hirsch LJ, Spencer SS. Multivariable prediction of seizure outcome one year after resective epilepsy surgery: development of a model with independent validation. *Epilepsy Res*. 1998 Feb; 29(3):185-94.
43. Miller SP, Li LM, Cendes F, Tasch E, Andermann F, Dubeau F, et al. Medial temporal lobe neuronal damage in temporal and extratemporal lesional epilepsy. *Neurology*. 2000 Apr 11; 54(7):1465-70.
44. Cendes F, Andermann F, Preul MC, Arnold DL. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images. *Ann Neurol*. 1994 Feb; 35(2):211-6.
45. Doherty CP, Fitzsimons M, Meredith G, Thornton J, McMackin D, Farrell M, et al. Rapid stereological quantitation of temporal neocortex in TLE. *Magn Reson Imaging*. 2003 Jun; 21(5):511-8.



46. Van Paesschen W, Dupont P, Sunaert S, Goffin K, Van Laere K. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2007 Apr; 20(2):194-202.
47. Chapman K, Wyllie E, Najm I, Ruggieri P, Bingaman W, Luders J, et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 May; 76(5):710-3.
48. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Bohnen NI, et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology*. 1998 Feb; 50(2):445-54.
49. Theodore WH. Distinguishing Lateral Temporal Neocortical and Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2004 Mar; 4(2):55-6.
50. Theodore WH, Gaillard WD. Positron emission tomography in neocortical epilepsies. *Adv Neurol*. 2000; 84:435-46.
51. Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, MacGregor LR, Hicks RJ, Murphy MA, et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain*. 2004 Oct; 127(Pt 10):2276-85.
52. Sheth RD. Epilepsy surgery. Presurgical evaluation. *Neurol Clin*. 2002 Nov; 20(4):1195-215.
53. Chung SS, Lee KH, Chang JW, Park YG. Surgical management of intractable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1998; 70(2-4):81-8.
54. Silander H, Blom S, Malmgren K, Rosen I, Uvebrant P. Surgical treatment for epilepsy: a retrospective Swedish multicenter study. *Acta Neurol Scand*. 1997 Jun; 95(6):321-30.
55. Aykut-Bingol C, Bronen RA, Kim JH, Spencer DD, Spencer SS. Surgical outcome in occipital lobe epilepsy: implications for pathophysiology. *Ann Neurol*. 1998 Jul; 44(1):60-9.
56. Swartz BE, Delgado-Escueta AV, Walsh GO, Rich JR, Dwan PS, DeSalles AA, et al. Surgical outcomes in pure frontal lobe epilepsy and foci that mimic them. *Epilepsy Res*. 1998 Jan; 29(2):97-108.
57. Janszky J, Pannek HW, Janszky I, Schulz R, Behne F, Hoppe M, et al. Failed surgery for temporal lobe epilepsy: predictors of long-term seizure-free course. *Epilepsy Res*. 2005 Mar-Apr; 64(1-2):35-44.
58. Schramm J, Kral T, Grunwald T, Blumcke I. Surgical treatment for neocortical temporal lobe epilepsy: clinical and surgical aspects and seizure outcome. *J Neurosurg*. 2001 Jan; 94(1):33-42.
59. Hermann BP, Wyler AR, Somes G. Language function following anterior temporal lobectomy. *J Neurosurg*. 1991 Apr; 74(4):560-6.
60. Engel J, Jr., Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*. 2003 Feb 25; 60(4):538-47.

Capítulo 24

Neuropatología de la epilepsia

Juan Carlos Arango Viana¹

La epilepsia es un problema neurológico común que afecta entre el 0.5% y el 1% de la población mundial y a pesar del desarrollo de nuevos medicamentos, entre el 20% y el 40% de los pacientes con epilepsia, por mecanismos aun no bien dilucidados, no responden al tratamiento farmacológico y tienen un riesgo de mortalidad aumentado (1,2). El tratamiento quirúrgico de la epilepsia refractaria, por otro lado, ha sido asociado con un aumento en la expectativa y calidad de vida y por estas razones, está aumentando de manera rápida en el mundo (2). De esta forma, especímenes quirúrgicos son analizados de manera rutinaria en los laboratorios de neuropatología y se pueden encontrar cambios histológicos específicos hasta en el 93% de ellos (3). Los principales diagnósticos histopatológicos relacionados con la epilepsia refractaria son: Esclerosis Hipocampal (EH), Malformaciones en el Desarrollo Cortical (MDC), tumores mixtos neuro-gliales, como el Ganglioglioma y el Tumor Disembrioplásico Neuroepitelial (TDNE), malformaciones vasculares (hemangiomas cavernosos y malformaciones arteriovenosas) y cicatrices gliales (3-5).

¹ Patólogo, Neuropatólogo, Ph.D, Profesor titular Universidad de Antioquia, Miembro grupo de cirugía de epilepsia Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

Esclerosis Hipocampal (EH)

La EH es la lesión histológica más común en los pacientes operados por Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) (1,6,7). Los primeros estudios histológicos de los lóbulos temporales de los pacientes con ELT refractaria al tratamiento reconocieron una pérdida neuronal que afectaba las estructuras mesiales tales como uncus, amígdala y la corteza lateral del temporal y el término Esclerosis Mesial Temporal, se empezó a usar en vez de EH (8). Ahora se restringe su uso para los casos en los que la pérdida neuronal y la gliosis se extienden hasta la amígdala y la corteza entorinal. En aproximadamente la mitad de los pacientes con EH, existe historia de una lesión precipitante como una convulsión febril prolongada en la vida temprana, aunque la etiopatogenia de esta lesión aun no se conoce. El 75% de los pacientes con EH unilateral que son sometidos a cirugía no vuelven a convulsionar y en aproximadamente el 6% de los pacientes con EH, una segunda lesión epileptogénica puede estar presente como por ejemplo una MDC, un tumor o una malformación vascular. Este fenómeno se conoce como patología dual (1).

La EH puede en ocasiones ser bilateral y estos casos se presentan clínicamente con convulsiones parciales complejas o generalizadas (1).

Desde el punto de vista histológico, los cambios predominantes son la pérdida marcada de neuronas piramidales de los sectores CA1, CA3, CA4 y en menor escala en el CA2 del hipocampo junto con astrocitos reactivos. Los astrocitos reactivos, también pueden ser demostrados en el giro dentado. El patrón clásico de pérdida neuronal en EH se caracteriza por pérdida importante de neuronas en el sector CA1 y moderada en los sectores CA3 y CA4. Otros patrones incluyen pérdida neuronal en todos los sectores del hipocampo, pérdida de neuronas restringida al sector CA1 y finalmente, pérdida neuronal marcada limitada al sector CA4 (también conocida como *end folium*). Estos cuatro patrones de pérdida neuronal han sido recientemente clasificados de la siguiente manera: tipo 1A para el patrón clásico, 1B para el patrón con compromiso de todos los sectores, tipo 2 para el patrón con compromiso restringido al sector CA1 y el tipo 3 para el patrón de compromiso limitado al sector CA4 (6). Posibles explicaciones para estos hallazgos son: Una densidad mayor de receptores para glutamato de *tipo N-metil-D-aspartato* (NMDA) en las regiones CA1 y CA3 del hipocampo, lo que hace más susceptibles esas neuronas a la excitotoxicidad y hay una reducción importante de calbindina en esas neuronas lo que se traduce en una reducción de la capacidad para neutralizar el calcio (9).

Otro cambio presente hasta en el 11% de los pacientes con EH es la llamada Esclerosis del Lóbulo Temporal (ELT), que hace referencia a una pérdida selectiva de neuronas de las capas 2 y 3 de la corteza temporal. Esto, está acompañado por gliosis y por la formación de grupos, frecuentemente con una orientación anormal, de las neuronas restantes en la capa 2. Estos cambios se ven preferencialmente (hasta en el 40% de los casos) en el polo temporal. La ELT puede afectar un giro o puede comprometer extensamente el lóbulo temporal (8).

Hasta en un 40% de los casos de EH, las células granulares del giro dentado parecen migrar hacia fuera dando la impresión de dispersión celular y se considera que puede ser una consecuencia del proceso esclerótico del hipocampo (1). También se ha demostrado reorganización sináptica en las neuronas del giro dentado. Este proceso es bilateral y se considera una consecuencia de la epilepsia (10).



Malformaciones en el Desarrollo Cortical (MDC)

Del 13% al 53% de los diagnósticos de los especímenes quirúrgicos de pacientes con epilepsia refractaria corresponden a MDC(3,4). Las MDC, incluyen: la Displasia Cortical Focal (DCF), la hemimegalencefalia, la polimicrogiria y las heterotopias nodulares o en banda (3). Se considera que estas lesiones se beneficiarían más de la cirugía (4).

Existe consenso en que el término MDC denota todas las malformaciones debidas a un desarrollo cortical anormal, independiente del mecanismo que las cause. Estos mecanismos pueden ser genéticos, congénitos o perinatales. También pueden ser múltiples los mecanismos que actúan en diferentes momentos de la corticogénesis. Tradicionalmente las MDC se han explicado por: a) Anormalidades en los procesos de Proliferación/Apoptosis. b) Anormalidades en la migración celular. c) Anormalidades en el desarrollo cortical y d) Secundarias a otras enfermedades o no clasificadas (11). Los tres primeros mecanismos son sincrónicos, es decir que la proliferación continúa después de que la migración ha comenzado y esta última, se mantiene cuando la organización empieza. No obstante, las células resultantes de una proliferación anormal, no migran de una manera óptima y no se organizan de manera normal (11). La evidencia sugiere que además de la migración radial de neuronas desde la matriz germinal, existe una proporción grande de neuronas gabaérgicas que migran tangencialmente desde las eminencias ganglionares (lateral, medial y caudal) hacia la corteza cerebral (11).

Displasia cortical focal (DCF)

El término de DCF se debe aplicar solo a un subtipo de MDC en el cual la malformación es casi exclusiva de la corteza o es solo intracortical (12). Así, otros términos que ahora se han abandonado, tales como “Displasia Cortical Leve”, Displasia Cortical tipo Taylor”, “Displasia de Células en Balón (CB)”, “Displasia sin CB” y “Microdisgenesis”, están todos contenidos en lo que conocemos como DCF (12,13).

Las DCFs fueron descritas inicialmente por Taylor et al en 1971(14) quienes mediante el estudio histológico de 10 especímenes quirúrgicos de pacientes con epilepsia refractaria, demostraron desorganización cortical. Además, describieron neuronas grandes y anormales (que habían sido descritas en 1957 por Crome) (15), que llamaron Neuronas Dismórficas (ND). Adicionalmente describieron otras células grandes con características gliales (descritas en detalle por Oh, et al (16))que denominaron CB (14). Desde entonces, se han usado varios esquemas de clasificación de las DCFs (12,17,18). Un esquema de clasificación ampliamente usado y que se consideró, tenía mejor correlación tanto con las imágenes radiológicas, como con los hallazgos histológicos y la evolución clínica fue propuesto por Palmiini et al en 2004 (12) (Ver tabla 1). De acuerdo con éste, las DCFs se clasifican en tipo I y tipo II y éstas a su vez se dividen en A y B, de acuerdo con los componentes celulares y cambios arquitecturales presentes (12). Aunque a finales del 2010 se propuso una nueva clasificación para las DCFs por un grupo de expertos de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (LICE), ésta, toma muchos de los elementos histológicos de la clasificación de Palmiini et al y por eso estos elementos se describirán a continuación (13).

Elementos histológicos usados en la clasificación de las DCFs

Los componentes celulares incluyen las ND, las CB, las Neuronas Gigantes (NG) también llamadas hipertróficas y las Neuronas Inmaduras (NI).

Las ND presentan formas, orientación, estructura cito-esquelética y tamaño anormal y además, dendritas atípicas. Son neuronas grandes, con grumos citoplasmáticos de sustancia de Nissl. Estas neuronas son ricas en neurofilamentos y se han asociado con mayor epileptogenicidad (12). Las CB son células con características neuronales y gliales. Son de tamaño mayor que un astrocito gemistocítico y tienen un citoplasma amplio en vidrio esmerilado. El núcleo es redondeado y rechazado hacia la periferia. Muchas de estas células son positivas por inmunohistoquímica para marcadores como Vimentina, mientras que otras son positivas para la Proteína Fibrilar Glial Ácida (PFGA) y algunas otras más, son positivas para marcadores neuronales como la Enolasa Neuronal Específica (ENE), el MAP y el NeuN. Las NG tienen apariencia microscópica de célula piramidal, pero son de mayor tamaño y están fuera de la capa 5 de la corteza. Las NI son redondeadas con núcleos centrales claros y un halo estrecho de citoplasma (12). Estos elementos celulares en diferentes combinaciones fueron usados para hacer el diagnóstico histológico específico de las DCFs (12).

Las anomalías arquitecturales mencionadas anteriormente, son elementos indispensables para el diagnóstico histopatológico de las DCFs. La anomalía arquitectural aislada, también conocida como dislaminaación, es una anomalía intracortical caracterizada por pérdida de la organización laminar y columnar de las neuronas (12).

Malformaciones del Desarrollo Cortical Leve (MDCLs)

Las MDCLs fueron introducidas en la clasificación de Palmi ni et al quienes reconocieron dos cambios histológicos aislados que eran antes conocidos como "Microdisgenesis". Las MDCLs se dividen en tipo I y tipo II (ninguna de ellas es detectada por las técnicas radiológicas actuales y tampoco está bien definida su correlación clínica). La MDCL tipo I: presenta neuronas ectópicas cerca de la capa 1 de la corteza (12). La MDCL tipo II: presenta neuronas heterotópicas en la sustancia blanca (3,19).

Clasificación de las displasias corticales (DCFs)

Clasificación de Palmi ni de 2004

La clasificación de Palmi ni et al. de las DCFs también ha sido dividida en tipo I y tipo II y éstas a su vez se dividen en A y B (Ver tabla 1). La DCF tipo I puede cursar con epilepsia y/o síntomas cognitivos. La DCF tipo IA fue definida como una anomalía arquitectural aislada asociada o no con otros elementos de MDCL. La DCF tipo IB fue caracterizada por las anomalías arquitecturales y la presencia de NG o NI (12).

Las DCFs tipo II se identifican más comúnmente por medio de Resonancia Nuclear Magnética (RNM) y se asocian con epilepsia refractaria (12).

La DCF tipo IIA presenta anomalías estructurales junto con ND sin CB. La DCF tipo IIB presenta, además de lo anterior, CB (12).



Tabla 1. Clasificación de Palmiini 2004

Tipo	Características
DCF tipo IA	Anormalidad arquitectural aislada (dislaminaación) Frecuentemente asociada con MDCL
DCF tipo IB	Anormalidad arquitectural con ND o NI
DCF tipo IIA	Anormalidad cortical con ND sin CB
DCF tipo IIB	Anormalidad cortical con ND y CB

Displasia Cortical Focal (DCF), Malformación del Desarrollo Cortical Leve (MDCL), Neuronas Dismórficas (ND), Neuronas Inmaduras (NI), Células en Balón (CB).

Las DCFs se pueden presentar en cualquier parte de la corteza, tienen tamaños y localizaciones variadas y se pueden presentar en varios lóbulos al mismo tiempo. La DCF tipo II, se diagnostican más frecuentemente en el lóbulo frontal y la localización extratemporal es común (13). Si el tamaño de la DCF no es muy grande, la principal manifestación clínica es epilepsia, que puede empezar a cualquier edad. La DCF tipo I se puede observar en niños con epilepsia grave y retardo psicomotor (20). De acuerdo con la clasificación de Palmiini et al. la misma DCF Tipo I, se puede asociar con EH, tumores neuro-gliales de bajo grado, cicatrices gliales y malformaciones vasculares (20). La DCF tipo I, junto con las MDCL son las lesiones que menos concordancia interobservador presentan y son las más difíciles de diferenciar del tejido normal o gliótico (21).

Los pacientes adultos con DCF tipo IA cuando se presentan con epilepsia del lóbulo temporal y a quienes además se les diagnostica EH, logran un control adecuado de su epilepsia con cirugía. Por el contrario, cuando la DCF tipo IA se encuentra fuera del lóbulo temporal en población pediátrica con epilepsia multilobar y retardo psicomotor, la cirugía no siempre tiene éxito en controlar la epilepsia (3).

Clasificación de la LICE 2010

Debido a la dificultad en diagnosticar las DCFs tipo I y a la similitud en la definición de DCF IB y IIA, la LICE propuso un nuevo sistema de clasificación de DCF que permite la diferenciación entre la DCF tipo IA y IB y además, incorpora otras lesiones que comúnmente se ven, ya sea acompañando las DCFs tipo I, o aisladas, tales como la esclerosis hipocampal, las cicatrices gliales y los tumores neuro-gliales o gliales (13) (Ver tabla 2). Es de resaltar la introducción de nuevos hallazgos histológicos, que se describen a continuación.

En la DCF tipo IA, (definida como laminación cortical radial anormal), se introduce el concepto de “Microcolumnas de Neuronas”, que se caracteriza por la disposición vertical de más de ocho neuronas. Estas neuronas son pequeñas y para poder visualizarlas adecuadamente, se requiere de cortes histológicos de 4 µm, de tejido cortado de manera perpendicular a la superficie pial al que se le ha aplicado pruebas de inmunohistoquímica como la NeuN. Además, como criterios diagnósticos, se toman: a) La pérdida del límite entre la sustancia gris y blanca, con la presencia de neuronas heterotópicas y b) Anormalidades en el componente celular de la corteza, como son la presencia de NI y/o neuronas piramidales grandes, fuera de la capa 5 (13).

La DCF tipo IB o laminación cortical tangencial anormal que se caracteriza por la pérdida de la clásica arquitectura cortical de seis capas y del límite entre la sustancia gris y blanca, además de los componentes celulares anormales descritos en DCF tipo IA (13).

La DCF tipo IC o laminación cortical radial y tangencial anormales, presenta cambios histológicos de las DCF tipos IA y IB. Esta variante, no puede estar asociada con ninguna otra lesión histológica (13).

La DCF tipo IIA y IIB, presentan pocos cambios con respecto a la clasificación de Palmini et al.

Las DCFs tipo III hace referencia a las anomalías en la laminación cortical, asociadas a una lesión principal, que frecuentemente esta adyacente o que afecta la misma área cortical o el mismo lóbulo (13).

Tabla 2. Clasificación propuesta por la LICE

DCF Tipo I	Tipo IA Laminación cortical radial anormal	Tipo IB Laminación cortical tangencial anormal	Tipo IC Laminaciones radiales y tangenciales anormales	
DCF Tipo II	Tipo IIA Anormalidades en la laminación con ND	Tipo IIB Anormalidades en la laminación, neuronas dismórficas y CB		
DCF Tipo III	Tipo IIIA Anormalidades en la laminación cortical en el lóbulo temporal asociado con esclerosis hipocámpal (EH)	Tipo IIIB Anormalidades en la laminación adyacente a tumor glial o glioneural	Tipo IIIC Adyacente a malformación vascular	Tipo IIID Adyacente a cualquier otra lesión adquirida en la vida temprana.

Neuronas Dismórficas (ND), Células en Balón (CB)

La DCF tipo IIIA tiene anomalías arquitecturales, principalmente dislaminación, además de neuronas grandes (hipertróficas) por fuera de la capa 5 de la corteza temporal, en pacientes con EH (13). La presencia concomitante de estos dos cambios (DCF y EH) no se considera una patología dual. Este tipo de DCF tiene algunas variantes:

- a)EH con los cambios histológicos de DCF tipo I y neuronas hipertróficas.
- b)EH con ELT.



- c)EH con ELT y con neuronas heterotópicas en la sustancia blanca subcortical.
- d)EH con ELT y con pequeñas heterotopias neuronales en forma de lente en la sustancia blanca subcortical.
- e)EH con pequeñas heterotopias neuronales en forma de lente en la sustancia blanca subcortical (13).

Los casos de Esclerosis Mesial Temporal, EH con neuronas heterotópicas en la sustancia blanca profunda y EH con otra lesión principal como tumores, cicatrices gliales, MDC diferente a DCF tipo IIIA y malformaciones vasculares, no se deben incluir en la DCF tipo IIIA y se deben considerar patologías duales (13).

La DCF tipo IIIB se caracteriza histológicamente por anormalidades en laminación cortical, con pérdida de la estructura típica de seis capas y/o por la presencia de neuronas hipertróficas fuera de la capa 5 de la corteza. Estos cambios deben ser observados en la neocorteza adyacente a un tumor neuro-glial (ganglioglioma, TDNE, etc) (13).

La DCF tipo IIIC presenta los mismos cambios en la laminación y en la composición celular que la anterior, pero adyacentes a una malformación vascular (hemangioma cavernoso, malformación arteriovenosa, telangiectasias, etc). Si la malformación vascular no se puede verificar histológicamente, esta lesión se debe clasificar como una DCF tipo I o II (13).

La DCF tipo IIID, presenta los mismos cambios que las anteriores, pero se observan adyacentes a lesiones adquiridas en la vida temprana, como por ejemplo, lesión traumática cerebral, cicatrices gliales después de isquemias o sangrados prenatales o perinatales, procesos inflamatorios o infecciosos tales como encefalitis de Rasmussen, encefalitis límbica, infecciones bacterianas o virales (13).

Cuando la DCF (con un patrón de DCF tipo I) se asocia con una lesión principal, pero ésta no se pudo demostrar histológicamente, se habla de DCF tipo III inespecífica (13).

Otras Malformaciones corticales

Las malformaciones corticales son identificadas más fácilmente en los últimos 10 años debido a los avances en la imágenes diagnósticas. Muchas de estas malformaciones se asocian con epilepsia y pueden ser familiares o esporádicas.

Lisencefalia:

La lisencefalia es causada en aproximadamente el 75% de los casos por alteraciones en dos genes: el *LIS1* y *DCX*. Los cerebros de estos pacientes presentan un número reducido de circunvoluciones, lo que le da una apariencia externa lisa y una arquitectura cortical anormal. Los pacientes con mutaciones en *LIS1* presentan un compromiso más grave de la parte posterior del cerebro, mientras que los pacientes con mutaciones en el gen *DCX* tienen compromiso frontal marcado (1).

En las heterotopias laminares, se observa una banda de sustancia gris por debajo de la corteza y separada de esta por sustancia blanca. Esta lesión también es conocida como heterotopia en banda o doble corteza. En los casos familiares, cuando hay mutación del gen *DCX*

(doblecortin x) en el cromosoma X, las mujeres afectadas, presentan la heterotopia en banda y los hombres presentan lisencefalia (1).

Polimicrogiria:

La polimicrogiria se puede presentar como una lesión focal, o puede ser unilateral, bilateral simétrica o generalizada. Su localización más común es alrededor de la cisura de Silvio y bilateral. La superficie del cerebro es irregular. Microscópicamente se observan múltiples, pequeños pliegues en la corteza, que se unen en la capa 1 y que dan la apariencia de una corteza exageradamente ancha. La corteza, forma cuatro capas bien definidas o por el contrario la laminación puede estar totalmente perdida. La mayor proporción de los casos es esporádica, pero hay casos familiares en los que se ha identificado una mutación en el gen *PAX6* (1).

Hemimegalencefalia:

La Hemimegalencefalia consiste en un aumento en el tamaño de un hemisferio y marcadas anomalías citoarquitecturales en la corteza, que incluye desorganización laminar, presencia de CB y de ND. Clínicamente se caracteriza por convulsiones neonatales graves y espasmos infantiles. Le hemimegalencefalia se presenta comúnmente de forma esporádica, pero en ocasiones se asocia con hipomelanosis de Ito y con el síndrome de nevus sebáceo lineal (22)PENN Epilepsy Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania 19104, USA. peter.crino@uphs.upenn.edu</Address><Web_URL>PM:19761448</Web_URL><ZZ_JournalFull><f name="System">Epilepsia</f></ZZ_JournalFull><ZZ_WorkformID>1</ZZ_WorkformID></MDL></Cite></Refman>.

Tumores

Los tumores asociados con epilepsia refractaria al tratamiento son en su mayor proporción tumores de bajo grado (Grado 1 de la Organización Mundial de la Salud) que afectan la corteza. Casi el 80% de estos tumores están localizados en el lóbulo temporal. El mecanismo mediante el cual estos tumores producen epilepsia no es claro (3).

El tumor más frecuente en series grandes es el ganglioglioma (1,3). Estos tumores se caracterizan por la presencia de células ganglionares displásicas, que se presentan aisladas o en grupos y el componente glial es usualmente astrocítico en naturaleza. Hay reacción inflamatoria mononuclear perivascular, calcificaciones y cuerpos granulares eosinófilos. Algunos de estos tumores (que son mas la excepción que la regla) se transforman en tumores de más alto grado (1).

Otro Tumor frecuentemente asociado con epilepsia refractaria es el Tumor Neuroepitelial Disembrioplásico (TDNE). Este tumor está compuesto por células redondeadas con características morfológicas semejantes a las observadas en oligodendrogliomas, pero con otros componentes celulares adicionales como son la presencia de células ganglionares flotando sobre pozos de mucina, cambio microquístico y calcificaciones. Como el anterior tumor, este, también presenta una población glial que en general es de apariencia pilóide. El DNET es un tumor de crecimiento lento y se asocia con displasias corticales, generalmente alrededor del tumor (1).



En conclusión, son muchas las causas de epilepsia refractaria y el tratamiento quirúrgico permite en algunos casos, su control adecuado. La clasificación de LICE, de las DCFs, que aun no sale publicada oficialmente, plantea varios puntos importantes entre los que es importante subrayar: Primero, la importancia de obtener especímenes quirúrgicos de tamaño adecuado y segundo, que estos deberán ser procesados de manera óptima para obtener una clasificación que tenga sentido práctico desde el punto de vista clínico.

Bibliografía

- (1) Thom M. Neuropathological findings in epilepsy. *Curr Diagnos Pathol* 2004;10:93-105.
- (2) Choi H, Sell RL, Lenert L, Muennig P, Goodman RR, Gilliam FG, et al. Epilepsy surgery for pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis. *JAMA* 2008 Dec 3;300(21):2497-505.
- (3) Blumcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009 May;15(1):34-9.
- (4) Piao YS, Lu DH, Chen L, Liu J, Wang W, Liu L, et al. Neuropathological findings in intractable epilepsy: 435 Chinese cases. *Brain Pathol* 2010 Sep;20(5):902-8.
- (5) Armstrong DD. The neuropathology of temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993 Sep;52(5):433-43.
- (6) Blumcke I, Pauli E, Clusmann H, Schramm J, Becker A, Elger C, et al. A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol* 2007 Mar;113(3):235-44.
- (7) Thom M. Hippocampal sclerosis: progress since Sommer. *Brain Pathol* 2009 Oct;19(4):565-72.
- (8) Thom M, Eriksson S, Martinian L, Caboclo LO, McEvoy AW, Duncan JS, et al. Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009 Aug;68(8):928-38.
- (9) Meencke HJ. Clinical neuropathology of the epilepsies in the 100 years of the ILAE (1909-2009). *Epilepsia* 2009 Mar;50 Suppl 3:8-16.
- (10) Thom M, Martinian L, Catarino C, Yogarajah M, Koepp MJ, Caboclo L, et al. Bilateral reorganization of the dentate gyrus in hippocampal sclerosis: a postmortem study. *Neurology* 2009 Sep 29;73(13):1033-40.
- (11) Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005 Dec 27;65(12):1873-87.
- (12) Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004 Mar 23;62(6 Suppl 3):S2-S8.
- (13) Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2010;*:1-17.
- (14) Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971 Aug;34(4):369-87.
- (15) CROME L. Infantile cerebral gliosis with giant nerve cells. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957 May;20(2):117-24.
- (16) Oh HS, Lee MC, Kim HS, Lee JS, Lee JH, Kim MK, et al. Pathophysiologic characteristics of balloon cells in cortical dysplasia. *Childs Nerv Syst* 2008 Feb;24(2):175-83.
- (17) Mischel PS, Nguyen LP, Vinters HV. Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy. Review of neuropathologic features and proposal for a grading system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995 Mar;54(2):137-53.

- (18) Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo RG, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002 Aug;125(Pt 8):1719-32.
- (19) Blumcke I, Vinters HV, Armstrong D, Aronica E, Thom M, Spreafico R. Malformations of cortical development and epilepsies: neuropathological findings with emphasis on focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2009 Sep;11(3):181-93.
- (20) Spreafico R, Blumcke I. Focal Cortical Dysplasias: clinical implication of neuropathological classification systems. *Acta Neuropathol* 2010 Sep;120(3):359-67.
- (21) Chamberlain WA, Cohen ML, Gyure KA, Kleinschmidt-DeMasters BK, Perry A, Powell SZ, et al. Interobserver and intraobserver reproducibility in focal cortical dysplasia (malformations of cortical development). *Epilepsia* 2009 Dec;50(12):2593-8.
- (22) Crino PB. Focal brain malformations: seizures, signaling, sequencing. *Epilepsia* 2009 Oct;50 Suppl 9:3-8.

Capítulo 25

¿Cómo y cuándo suspender el tratamiento, posterior a la cirugía de epilepsia?

Carlos Santiago Uribe Uribe¹

Introducción

En general hay poca información de cómo y cuándo se debe suspender la medicación anti-epiléptica (AE) después de una cirugía para epilepsia en los pacientes que se encuentran libres de crisis.

Es un hecho que la cirugía de epilepsia se está practicando cada vez con más frecuencia para el control de crisis focales refractarias y en general quizás la mitad ó un poco más de los pacientes que tuvieron cirugía de epilepsia; alcanzan un control total, bien sea inmediato o tardío después de la cirugía (1).

Hay escasas comunicaciones sobre cómo y cuándo se debe suspender el tratamiento AE en una cirugía exitosa y los riesgos de recidiva al suspender la medicación. Una de cada tres personas que suspendieron el tratamiento después de una cirugía exitosa podría sufrir una recaída, dentro de uno a cinco años después de discontinuar la terapia AE (2).

Hay evidencias de que al reiniciar la medicación AE, los pacientes en su mayoría obtuvieron un control de sus crisis. (2,3).

¹ Neurólogo. Profesor Honorario y Profesor de Cátedra de Neurología Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

A continuación haremos un análisis de los principales aspectos del tema así como la opinión de los diferentes expertos para poder sacar conclusiones prácticas.

Revisión del tema

En el año 2005, el profesor Emilio Perucca, refiriéndose a un artículo de Kim et al(4) decía que el valor de la cirugía de epilepsia para el tratamiento de esta forma refractaria es incuestionable y apoyada por ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCT) (5).

El porcentaje de quedar libre de crisis después de la cirugía para epilepsia del lóbulo temporal está en el rango del 70-90% de los pacientes (6) probablemente puede ser un poco sobre estimado debido a que las recaídas pueden ocurrir tardíamente durante el seguimiento (7). Un trabajo de Yoo HH et al (8), encontró que un 44% de los pacientes que estaban libres de crisis a un año de haber sido operados, recayeron en el transcurso de los próximos 10 años. Las recaídas en algunos casos parecen ser relacionadas con la discontinuación de las drogas AE (9); pero las recurrencias de las crisis pueden acontecer aún cuando la terapia anticonvulsiva se continúe (8,10,6,11).

Remisiones y recaídas

Existe un debate de si la cirugía de epilepsia es realmente curativa ó simplemente hace que la epilepsia refractaria se transforme en epilepsia que responda a la medicación AE (7-2), para algunos autores (1-12) las técnicas quirúrgicas que son curativas son las que permiten la eliminación definitiva de la zona epileptógena por resección de esta ó su desconexión por medios quirúrgicos. Realmente se considera curación según la escala de Engel, clasificación de la ILAE (13-14) el estar completamente libre de crisis por cinco años sin medicación antiepiléptica (12). (Ver Tabla).

El estudio de Kim (4) en Seúl (Korea) con 88 pacientes con criterios de epilepsia refractaria a los cuales se practicó lobectomía temporal como único procedimiento quirúrgico, 66 (75%) de los pacientes alcanzaron a estar completamente libre de crisis por un año ó más de un año; 28 pacientes estuvieron libres de crisis, inmediatamente después de la cirugía (éxito inmediato) y 38 pacientes llegaron a estar libres de crisis después de algún período de crisis recurrentes (éxito retardado). La discontinuación de la terapia anticonvulsiva se intentó en 60 (91%) de 66 pacientes con éxito en el pronóstico, 13 (22%) de los pacientes desarrollaron crisis durante la reducción de la terapia anticonvulsiva y 7 (12%) de los pacientes después de discontinuar la terapia AE. Entre los 20 pacientes con recurrencia de crisis, relacionadas al rebajar la terapia AE, 9(45%) de ellos volvieron a estar libres de crisis después de reinstaurar la terapia AE. Las crisis que recurrieron después de completar la discontinuación de la terapia AE tuvieron un mejor pronóstico que aquellos que recurrieron durante la reducción de la terapia AE (86% vs 23%), al final del trabajo, 54(61%) de los pacientes estaban libres de crisis por un año ó más, 37 sin medicación AE y 17 con medicación AE. Fue más exitosa la discontinuación de la terapia AE en los pacientes de edad joven y en aquellos en los cuales la duración de la epilepsia era de más corta duración (11).



En conclusión en este trabajo, el estar libre de crisis sin aura al año es una indicación razonable para intentar la discontinuación de la de la terapia AE. El control de las crisis recurrentes fue excelente, en especial si las crisis recayeron después de la discontinuación completa de la terapia AE.

Es llamativo en el estudio de Kim (4) el alto porcentaje (91%) de los pacientes libres de crisis en quienes se intento discontinuar la terapia AE, esto varía con otros estudios (11-15) según Perucca se podría deber a factores locales, tales como el deseo de remover el estigma asociado con la terapia AE y al menor interés de los Coreanos para conservar la licencia de conducción. Aproximadamente un tercio de los pacientes libres de crisis recayeron durante y después de la discontinuación de la terapia AE, lo cual está de acuerdo con la mayoría de los trabajos practicados en adultos; en cambio las recaídas son menores en niños (16). Desde luego que una dificultad para interpretar estudios de discontinuación de la terapia AE es que casi todos son de tipo retrospectivo y ninguno incluye adecuados controles.

Sin embargo, se evidencia el efecto protector del anticonvulsivante, puesto que al restaurar los AE, ocurre un control de las convulsiones en la gran mayoría de los casos.

Después de la cirugía del lóbulo temporal surgen las siguientes preguntas:

1. ¿Cuántos pacientes tienen recaídas de convulsiones después de la discontinuación de los AE?
2. ¿Cuánto tiempo deberían estar los pacientes libres de crisis, después de la cirugía o antes de discontinuar los AE?
3. ¿Cuándo recurren las crisis, después de discontinuar la medicación AE?
4. ¿Los pacientes con recurrencia de crisis luego de la discontinuación del AE, al reinstaurar la terapia logran de nuevo un control de sus crisis?

Analizaremos algunas de estas preguntas, según los diversos estudios realizados:

El trabajo de Schmidt y col, demostró, en un seguimiento entre uno y seis años después de cirugía de epilepsia, que los pacientes con cirugía del lóbulo temporal tuvieron un 33.8% de recaídas (95% CI, 29.7-34.7%) después de la discontinuación del AE en adultos libre de crisis.

En niños (16) incluyendo pacientes con epilepsia temporal y extratemporal menores de 18 años, la recaída fue solamente del 16%, con una media de seguimiento de 67.5 meses. En el subgrupo de epilepsia del lóbulo temporal, la recurrencia de crisis fue 20% de 41 pacientes.

En el trabajo de Schiller y col (9) que evaluó, la frecuencia y factores de riesgo para recurrencia de crisis después del retiro de las drogas AE, en pacientes libres de crisis que habían sido sometidos a cirugía para epilepsia parcial intratable; la muestra estuvo conformada por 188 pacientes (89.5%) con resección del lóbulo temporal y 22 pacientes (10.5%) con resecciones extra-temporales. La terapia médica se redujo en 96 pacientes y se discontinuó en 84 pacientes. El porcentaje de recurrencia después de completar el retiro de la medicación AE fue de 14% y 36% a los dos y cinco años respectivamente; en comparación con los 30 pacientes en quienes no se suprimió la medicación AE después de la cirugía, solamente 3% y 7% tuvieron recurrencia de crisis en los mismos intervalos de tiempo.

Después de discontinuar la medicación AE, los que tuvieron en el preoperatorio RM (Resonancia Magnética) normal, la recurrencia fue mayor en comparación con los que tuvieron patología local, aunque la diferencia no fue significativa. Un hallazgo interesante fue que la recurrencia de crisis en estos pacientes no fue relacionada con la duración del período libre de crisis post-operatoria y recibiendo tratamiento AE. También los que tenían atrofia del hipocampo, tendían a tener menor recurrencia de crisis post-operatoria.

Los resultados de este estudio indican que la suspensión de la terapia AE fue asociada con una recurrencia de crisis en una significativa minoría de pacientes libres de crisis por la cirugía de epilepsia, y no da una clara respuesta a la pregunta de si el tratamiento con medicación AE debería ser disminuido o suspendido en el post-operatorio de pacientes con epilepsia parcial intratable. Además, en la mayoría de los pacientes, al volver a recibir el tratamiento AE, en aquellos que se les había suspendido, fue altamente satisfactorio y efectivo.

Recurrencia de crisis, relación con duración de la epilepsia y otras variables

La duración prolongada de la epilepsia antes de la cirugía, en un estudio (16) aumentó significativamente el riesgo para crisis recurrentes. En otro estudio el grupo con exitosa discontinuación de medicación AE tuvo significativamente una edad temprana para la cirugía (17).

La ocurrencia de auras post-operatorias ó crisis raras no parece que tengan impacto en la recurrencia (17-18). En el grupo pediátrico no hubo diferencia significativa en el promedio de recurrencia según la etiología, sea ella, tumor, malformación del desarrollo cortical o esclerosis del hipocampo.

Pronóstico de la reinstitución de la terapia AE, después de crisis recurrentes

La restitución del tratamiento médico después de la recurrencia de las crisis en pacientes que habían discontinuado la terapia AE, fue efectiva en la mayoría de los casos. En adultos 9% desarrollaron epilepsia intratable después de la discontinuación de la terapia AE a pesar de restablecer la terapia AE (2).

¿Cuánto tiempo deberían estar los pacientes libres de crisis después de la cirugía, antes de discontinuar los AE?

La duración del período libre de crisis antes de la discontinuación y los hallazgos del EEG no parecen tener papel importante en determinar el promedio de recurrencia después de la discontinuación en pacientes quirúrgicos (4).

Sin embargo, en un trabajo de Berg et al (19), 151 neurólogos de USA en centros de epilepsia respondieron una encuesta, referente a la suspensión de medicación AE en pacientes que exitosamente tuvieron cirugía de resección para epilepsia; 62% manifestaron que el período libre de crisis debería ser de dos años ó más, antes de suspender la medicación AE.

Los que respondieron estuvieron de acuerdo acerca de la importancia de averiguar factores como patología focal y auras persistentes. En cuanto a parar o suspender la terapia AE, de los 151 neurologos que respondieron la encuesta 2% recomendaron suspenderla después de estar libre de crisis en menos de un año; 25% indicaron que un año libre de crisis era necesario y 62% creían que un paciente debería estar 2 años o más libre de crisis, antes de empezar a rebajar la medicación; 3% no emitieron ninguna opinión; y 9% nunca recomendaron suspender la terapia AE. Al suspender la terapia AE, el 71.9% de los que respondieron la encuesta, indicaron que ellos ordenarían un EEG y niveles séricos de medicación AE. La presencia de anomalías paroxísticas en el EEG fueron consideradas un factor en contra de suspender la terapia AE en 9 de 10 de los que respondieron la encuesta; a diferencia de ondas lentas focales y anomalías inespecíficas del EEG que en la mayoría (80%) no influyeron para la suspensión de la terapia AE.

En el evento de una recaída, 71% afirmaron que empezarían nuevamente la terapia AE, igual a como venía anteriormente, 13% empezaría en forma diferente la terapia AE y 16% no volverían a empezar la terapia AE.

En general podemos decir que hasta la mitad de los pacientes sometidos a cirugía de epilepsia tendrán al menos una crisis después de la cirugía (19,20,21,22) esto incluiría pacientes que no sólo fueron de lobectomía temporal sino también otras cirugías como resecciones extratemporales y lesionectomías.

Un trabajo desarrollado en el Centro de Epilepsia del Instituto Neurológico de la *Cleveland Clinic* (23) analizó 915 pacientes operados para cirugía de epilepsia entre 1990 y 2007, estudiaron 276 que tuvieron más de una crisis más allá del período post-operatorio inmediato. Los pacientes fueron divididos en aquellos libres de crisis (no tuvieron crisis por \geq un año) y refractarios (crisis persistentes) y se utilizó un análisis de regresión multivariado.

En cuanto a los resultados después de una primera crisis, 50% tuvieron recurrencia dentro de las dos semanas, 78% dentro de los dos meses, y 83% dentro de los seis meses. La presencia de espigas en el EEG ipsilaterales, a los seis meses del post-operatorio, predijeron un pobre pronóstico. Todos los pacientes con epilepsia criptogénica y crisis recurrentes, desarrollaron refractariedad.

El interesante debate entre los doctores Andrew J. Cole del Servicio de Epilepsia del *Massachusetts General Hospital* de Boston y el Dr. Samuel Wiebe de la Universidad de Calgary en Alberta Canada (24) enriquece y corrobora la falta de consenso con respecto a si se debe o no suspender la medicación AE en pacientes después de una aparentemente exitosa cirugía de epilepsia.

En el caso del Dr. Cole quien está a favor de discontinuar la medicación AE, insiste en que no hay datos aleatorizados, prospectivos para guiar a los neurólogos en evaluar la utilidad y las consecuencias adversas de continuar la medicación AE después de la cirugía. Rutinariamente los AE se continúan por uno o dos años y con frecuencia indefinidamente. No hay consenso de si se debe reducir la dosis después de los dos primeros años o se debe discontinuar a los dos años, hay razones legítimas según Cole para suspender el tratamiento AE, tales como la toxicidad de las drogas a largo plazo, y la eliminación de los eventos adversos que estos producen.

En cuanto a la incidencia de crisis recurrentes después de la cirugía exitosa de la epilepsia, cita varios trabajos entre ellos el de Yoon y col. (8) quienes estudiaron 175 pacientes que estaban inicialmente libres de crisis por un año después de cirugía resectiva, esta libertad de crisis declinó de 83% a 56% en la medida en que la duración del seguimiento se incremento de 3 a 10 años. Mc Instoch et al (25) en el 2004; estudiaron 325 pacientes a quienes se le practicó lobectomía temporal y encontró que la probabilidad de estar completamente libre de crisis declinó de 55% a 41% en el seguimiento de dos a 10 años, los que estaban libres de crisis a los dos años, después de la cirugía, 74% permanecieron libres de crisis a los 10 años del postoperatorio y la completa discontinuación de la medicación después de dos años de estar libre de crisis, no se asoció con un aumento de recurrencia de crisis.

Tanriverdi et al (26) en el 2008 encontraron que el 70% de pacientes estaban libres de crisis 12 años después de de la cirugía para epilepsia del lóbulo temporal, tomando estos estudios en conjunto, y agregando además de los Berg et al (3) (2006) y los de Engel et al (27) (1993) sugieren un riesgo de recurrencia que fluctúa entre 25-50% en el seguimiento por encima de 10 años, en pacientes que inicialmente estaban libres de crisis y posiblemente el chance de permanecer libre de crisis no se afecta significativamente si se discontinúa o no la medicación AE.

en cuanto a los factores de riesgo para recurrencia después de cirugía de epilepsia aparentemente exitosa, Yoon(8) encontró que la larga evolución de la epilepsia y la ausencia de hallazgos en la patología, predicen un pobre pronostico de recurrencia postoperatoria.

Referente a recurrencia post operatoria en pacientes que habían alcanzado remision, el grupo de Berg et al (3) no encontraron riesgos de recurrencia mas altos en los que redujeron o suspendieron la medicación AE que en aquellos que continuaron la terapia AE.

Es interesante destacar que el EEG post-operatorio y el EEG después de discontinuar la terapia AE, no tuvieron un potencial de predecir recurrencia. El EEG que es ampliamente usado para estimar el riesgo de recurrencia, después de la primera crisis y así tomar la decision de discontinuar la medicación, no ha sido estudiado adecuadamente en pacientes después de la cirugía de epilepsia según Cole (24). Para este autor, no hay estudios en pacientes de cirugía de epilepsia que tuvieron buena respuesta, que evalúen si la decisión de continuar ó discontinuar la medicación AE tiene un efecto significante en el riesgo de recurrencia.

También Cole, cuestiona el uso de medicación AE, por los efectos adversos, cosméticos y reproductivos a largo plazo que deben tenerse muy en cuenta.

En cambio el Dr. Weibe está en contra de discontinuar la medicación AE, argumenta que en la encuesta practicada en centros especializados de epilepsia de USA, 98% de los clínicos no discontinuarían la medicación AE antes de un año después de la exitosa cirugía de epilepsia y un 62% solamente la discontinuarían después de dos años, esto fue ya detallado anteriormente (19).

Tellez-Zenteno (28) (2007) en una revisión sistemática de estudios con más de cinco años de seguimiento que evalúan el retiro de medicación AE, identificaron 12 estudios que llenaban los criterios mínimos metodológicos a largo plazo, 33% de los pacientes estaban en politerapia, 39% en monoterapia y 25% no recibían medicación AE. Nueve estudios que



agrupaban 932 pacientes informaron el número de pacientes que estaban curados (libres de medicación AE). El 22% de los pacientes estaban en esta categoría, al analizar estos estudios todos fueron retrospectivos, serie de casos sin controles y no fueron estudios ciegos y pertenecían a un nivel de calidad de la evidencia clase IV y no permitían apoyar recomendaciones clínicas.

Tellez-Zeteno et al., identificaron nueve estudios controlados que descontinuaron medicación AE cinco años ó más después de la cirugía de epilepsia (Guldvog et al (29), Vickery et al 1995 (30); Aetspuler et al, 1999 (31); Helmsstedter et al, 2003 (32). Solamente uno es prospectivo y ninguno es ciego, o sea que son clase IV que no permiten hacer recomendaciones clínicas.

En resumen la mejor evidencia disponible en cuanto disminución ó discontinuación de la terapia AE, después de cirugía de epilepsia consiste en 24 estudios clase IV, los cuales no pueden apoyar o sustentar recomendaciones clínicas prácticas.

Wiebe concluye que aún en ausencia de evidencia para guías prácticas, los clínicos se encuentran con la decisión de descontinuar los AE en pacientes libres de crisis, después de la cirugía de epilepsia, pero deben considerar los riesgos potenciales de descontinuar la terapia AE contra los beneficios esperados. Estos riesgos incluyen las consecuencias clínicas, sociales y psicológicas de crisis recurrentes y por otro lado la probabilidad pequeña pero importante que al reiniciar la medicación AE no se obtenga el control de las crisis.

Algunos estudios relativamente recientes han informado tasas de remisión de al menos un año en el 53% al 84% de los pacientes a quienes se practicaron resecciones anteriores y mesiales del lóbulo temporal (33).

Jaramillo et al (34) investigaron factores de riesgo de cirugía para esclerosis mesial temporal (EMT) por medio de lobectomía temporal anterior en 89 pacientes, un 51.7% de ellos con EMT izquierda.

El 35.8% de los pacientes presentó recurrencia de convulsiones antes del segundo año después de la intervención. El factor de riesgo preoperatorio asociado a recurrencia fue foco bitemporal ó temporal único con diseminación contralateral y el posquirúrgico, fue la presencia de convulsiones durante el primer mes después de la cirugía. El 66.3% y el 75.8% de los pacientes estaban en Engel I al primer y segundo año de la cirugía respectivamente y el 91% de los pacientes intervenidos estaban con buen pronóstico a los dos años.

Engel Jr recientemente ha propuesto realizar un estudio multicéntrico aleatorizado, controlado de cirugía para epilepsia mesial del lóbulo temporal temprana (ERSET), epilepsia de no más de dos años de evolución con estandarización de la técnica quirúrgica. El primer objetivo sería el estar libre de crisis en el segundo año del período de seguimiento (36).

Conclusiones

1. En general la mitad ó un poco más de los pacientes sometidos a cirugía de epilepsia; alcanzan el control total de sus crisis, bien sea en forma inmediata o tardía después de la cirugía.

2. Hay poca información sobre cómo y cuándo se debe suspender la medicación antiepiléptica (AE) en una cirugía exitosa y los riesgos de recidiva al suspender la medicación.
3. Los trabajos existentes son casi todos de clase de evidencia IV y no permiten apoyar ó sustentar recomendaciones prácticas.
4. Una de cada tres personas que suspenden el tratamiento después de una cirugía exitosa tendrá una recaída en el término de uno a cinco años, después de discontinuar la medicación AE.
5. En general es más aconsejable reducir y si es del caso suspender los AE, después de permanecer al menos dos años libre de crisis después de la cirugía.
6. La suspensión de la medicación AE, debe ser en forma lenta, siguiendo alguno de los esquemas generales usados.
7. Aproximadamente dos tercios de los pacientes que tuvieron recaídas después de una reducción de los AE, vuelven a presentar una remisión con la nueva terapia AE.
8. Algunos pacientes presentan recaídas aún sin suspender la medicación AE.
9. El EEG puede tenerse en cuenta para la toma de decisiones de reducir ó suspender los AE, después de la cirugía.

Bibliografía

1. Caraballo R., Fejerman N. Tratamiento de las epilepsias 1ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana 2009 pp. 199-200
2. Schmidt D, Baumgartner C., Löscher, W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure free patients after epilepsy surgery: a review of Current Clinical Experience. *Epilepsia* 2004; 45: 179-86
3. Berg, AT, Vickrey BG, Langfitt JT, Sperling MR, Chinar, S, Bazil C, Walczak T, Spencer SS: Multicenter Study of Epilepsy Surgery. Reduction of AEDs in postsurgical patients who attain remission. *Epilepsia* 2006. 47: 64-71
4. Kim YD, et al. Antiepileptic drug withdrawal after successful surgery for intractable temporal lobe. *Epilepsia* 2005; 46(2): 251-257
5. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliaszim M. Effectiveness and efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy. Study Group. A randomized controlled trial surgery for temporal lobe epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 311-318
6. Berg AT. Stopping antiepileptic drugs after successful surgery: What do we know? And what do we still need know? *Epilepsia* 2004; 45: 101-102
7. Schmidt D, Baumgartner C. and Loscher W. The chance of cure following surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy. What do we know and do we need to revise our expectations? *Epilepsy Res.* 2004; 60: 187-201
8. Yoon H, Kwon HL, Mattson RH, Spencer DD, Spencer SS, Long term seizure outcome in patients initially seizure-free after respective epilepsy surgery. *Neurology* 2003; 61: 445-450
9. Schiller Y, Cascino GD, So El and Marsh, WR. Discontinuation for antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. *Neurology* 2000; 54: 346-349

10. Schmidt D, and Loscher W. How effective is surgery to cure seizures in drug-resistant temporal lobe epilepsy? *Epilepsy Res.* 2003; 56: 85-91
11. Jansky J, Jansky R, Schulz M, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Predictors of long-term surgical outcome. *Brain* 2005; 128: 395-404
12. Anderman F, Bocergeois B, Leppik IE, Ojeman L, Sherwin AL. 1993. Postoperative pharmacotherapy and discontinuation of antiepileptic drugs. In: Engel Jr J (ed). *Surgceol treatment of the Epilepsies* second ed. Raven Press New York pp 679-684
13. Díaz R, Úsuga A, Ramírez L. Evolución y requerimiento de la cirugía del lóbulo temporal en la epilepsia refractaria. En Cornejo W, Pineda N, Arteaga A (ed). *Las epilepsias*. Artes y fechas. Medellín, Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina. 2010 pp 226-243
14. Wieser MG, Blume WT, Goldensohn E, et al. ILAE Commision Report. Profesoral for a new classification of outcome with respect to epileptic seizure following epileptic surgery. *Epilepsia* 2001; 42: 282-288
15. Wieser HG and Hare A. Antiepileptic drug treatment in seizure free mesial temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis following selective amygdalohippocampectomy. *Seizure* 2004; 13: 534-536
16. Lachwani D, Wylie E, Loddenkemper T, et al. Descontinuation of antiepileptic medication following epilepsy surgery in childhood and adolescence. *Neurology* 2003; 60 (suppl 1): A259.
17. Murro AM, King DW, Smith JR, et al. Withdrawal of antiepileptic medications following epilepsy surgery. *J. Epilepsy* 1991; 4: 39-42
18. Al-Kaylani M, Abou-Khalil B. Seizure freedom of antiepileptic drugs after temporal lobe surgery. *Epilepsia* 2002; 145: 2223-8
19. Berg A, Longfitt JT, Spencer S, Vickrey BG. Stopping antiepileptic drugs after epilepsy surgery: a survey of US Epilepsy Center Neurologists *Epilepsy Behav.* 2007; 10: 219-222
20. McIntosh AM, Kalmins RM, Mitchel LA, Berkovic SF. Early seizures after temporal lobectomy predict subsequent seizure recurrence. *Ann Neurol.* 2005; 57: 283-288
21. Spencer SS, Bero AT, Vickrey GB, et al. Multicenter study of epilepsy surgery. Predicting long term seizure outcome after respective epilepsy surgery. The multicenter study *Neurology* 2005; 65: 912-918
22. Jeha LE, Nagm I, Bingaman WE, Khandwala F, Widdess-Walsh P, Morris HH, Dinner DS, Nair Foldvary-Schaeffer N, Prayson RA, Coman Y, O'Brien R, Bulacio J, Gupta A, Luders HO. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable apilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1938-1941
23. Jehi L, Sarkis R, Bingaman W, Kotagal P, Najm I. When is a postoperative seizure equivalent to "epilepsy recurrence" after epilepsy surgery? *Epilepsia* 2010; 51: 994-1003
24. Cole AJ, Wiebe S. Debate: Should antiepileptic drugs be stopped after successful epilepsy surgery? *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 9): 29-34
25. McInstosh AM, Kalnis RM, Mitchel LA, Fabingi GC, Briellmann RS, Berkovi SF. Temporal lobectomy: long term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004; 127: 2018-2030
26. Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N, Andermann F, Duhean F. Long-term seizure outcome after mesial temporal lobe epilepsy surgery: cortical amigdolohippocampectomy. *J Neurosurgery* 2008; 108: 517-524
27. Engel J Jr, Wiebe S, French J et al. Quality standars subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society and The American Association of Neurological surgeons. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standars subcommittee of the American Academy of Neurology in Association with Academy of Neurology in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60: 538-547

28. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Hernández-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007; 130: 334-345
29. Guldvog B, Loyning V, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjornoes H. Surgical versus Medical Treatment for Epilepsy. Outcome related to survival seizures and neurological deficit. *Epilepsia* 1991; 32: 375-388
30. Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, et al. Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluation for epilepsy surgery. *Lancet* 1995; 346: 1445-1449
31. Altshuler L, Rausch R, Delrahim S, Kay J, Crandall P. Temporal lobectomy and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 436-443
32. Helmstaedter C, Kurghen M, Lux S, Reuber M, Elgen CE. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54: 425-432
33. Spencer S, Huth L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008; 7: 525-37
34. Jaramillo-Betancur H, Jiménez ME, Massaro-Ceballos M, Codes-Silva E, Restrepo-Marín DM, Mora-López O, Jiménez-Ramírez I. Factores de riesgo para recurrencia de convulsiones pronóstico a corto plazo en cirugía de epilepsia para esclerosis mesial temporal. *Rev. Neurol* 2009; 49: 175-180
35. Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemen LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr red. *Surgical treatment of the Epilepsies*. 2a ed. New York, NY: Raven Press 1993: 609-621
36. Engel JJr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Erba G, et al. Design considerations for a multicenter randomized controlled trial of early surgery for mesial temporal lobe epilepsy. 2010; 51: 1978-1986



TABLA
CLASIFICACIÓN DE ENGEL (35)

I LIBRE DE CONVULSIONES	II CONVULSIONES OCASIONALES	III DISMINUCIÓN DE 90%	IV NO MEJORÍA
a. Desde la cirugía b. Auras únicamente c. Algunas convulsiones POP pero libre por \geq dos años d. Convulsiones generalizadas seguidas de retiro de anticonvulsivos	a. Inicialmente libre, ahora ocasionales ocasionales b. Convulsiones ocasionales POP c. Convulsiones ocasionales \geq dos años d. Convulsiones nocturnas	a. Disminución notable b. Libre de convulsiones prolongado por más de la mitad del seguimiento pero no $<$ dos años	a. 60% – 90% reducción b. $<$ 60%

Capítulo 26

Factores pronósticos de control de crisis en las epilepsias del lóbulo temporal

Dagoberto Cabrera Hémer¹

La ELTM (Epilepsia del Lóbulo Temporal Mesial) es la epilepsia focal más frecuente en el adulto, frecuentemente comienza desde la niñez y un 70% a 80% de los pacientes pueden ser refractarios a la medicación (1). La cirugía de epilepsia ha demostrado mejorar el pronóstico de estos individuos (2). Es muy importante conocer aquellos elementos pronósticos que nos permitirían escoger los pacientes cuyas crisis serán refractarias, para intervenirlos tempranamente.

En estudios de epilepsia en edad pediátrica, no específicamente epilepsia del lóbulo temporal, se han mencionado los siguientes factores de mal pronóstico para el control de crisis: Inicio temprano de las crisis, retardo en el neurodesarrollo, factores de riesgo neurológico (neuroinfección, trauma, noxa perinatal, entre otros), estado epiléptico, frecuentes crisis antes del inicio del tratamiento, pobre respuesta inicial a este, anormalidades en el electroencefalograma interictal y lesión estructural identificable en las neuroimágenes (3,4,5).

Hay pocas publicaciones acerca de la historia natural de la epilepsia del lóbulo temporal en niños (6,7).

¹ Neurólogo, Neuropediatra, profesor Neurología Infantil y miembro del grupo de cirugía de epilepsia Universidad de Antioquia. Investigador grupo Pediaciencias. Medellín. Colombia.

El primer estudio que intentó definir estos factores fue el estudio OXFORD, realizado en un momento histórico en el que no se contaba con neuroimágenes adecuadas y con muy pocos pacientes cuyo diagnóstico estuviera confirmado por histopatología. Este estudio es señalado como uno de los más relevantes pues realizó seguimiento a una cohorte de 100 niños con epilepsia temporal, definiendo los casos de acuerdo a criterios clínicos, evaluados por 2 expertos y la existencia de espigas temporales. El seguimiento fue a 13 años (7). En la evolución de estos pacientes se encontró que 5 pacientes fallecieron antes de los 15 años. De los restantes, un tercio era independiente y no requería medicación en la edad adulta. Otro tercio era socialmente independiente, pero requería medicación. El otro tercio era dependiente, requiriendo el cuidado de sus padres o confinados a instituciones. Se identificaron 8 factores de mal pronóstico:

- Coeficiente intelectual por debajo de 90
- Inicio de crisis antes de los 2 años 4 meses.
- 5 o más crisis generalizadas
- Crisis muy frecuentes: 1 o más por día.
- Síntomas de déficit de atención e hiperactividad (“síndrome hiperkinético” en ese momento)
- Episodios de ira incontrolada
- Foco electroencefalográfico izquierdo
- Necesidad de educación especial.

Con 3 o más de estos factores, existía una gran probabilidad de dependencia o pobre control de las crisis, en pacientes sin antecedente familiar de convulsiones febriles.

Como factor protector, se encontró el antecedente de convulsiones febriles en familiares de primer grado.

De los adultos independientes, solo uno había requerido educación especial.

En cuanto a género, es importante resaltar que los varones que persistían con crisis a los 12 años, tenían pobre apetito sexual.

Aunque el 85% de los niños tenían problemas psiquiátricos, en la edad adulta, el 70% de quienes no tenían retardo mental severo, eran mentalmente sanos.

El 10% de los pacientes desarrolló un cuadro sicótico similar a la esquizofrenia; todos éstos tenían foco temporal izquierdo en el EEG.

Se observó que dentro de los factores de riesgo para desarrollar conducta antisocial estaba la combinación de sexo masculino, foco EEG contralateral a la mano dominante, epilepsia no controlada, coeficiente intelectual bajo y crisis de ira incontrolada.

De este estudio se derivaron en ese momento las siguientes recomendaciones:

Si un niño o adolescente tiene 5 años sin crisis, o tiene 3 o menos factores adversos de los enumerados previamente, o tiene un familiar en primer grado con convulsiones febriles, debe intentarse la suspensión de la medicación. Los que no cumplen estos requisitos, tienen poca probabilidad de remisión y serían candidatos a cirugía de epilepsia. Convulsiones sintomáticas en contexto de meningitis son una causa importante de epilepsia temporal; en



su momento, este estudio planteó la discusión del uso profiláctico de anticonvulsivantes en meningitis; en este momento, esta conducta no se recomienda.

La mayoría de las descripciones clínicas, electroencefalograficas, neuroimagenológicas y patológicas de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) en niños, derivan de estudios de pacientes a quienes se les ha realizado lobectomía temporal, lo que sesga los resultados, excluyendo aquellos pacientes con control de sus crisis, que no ameritan manejo quirúrgico.

Una serie **no hospitalaria** de 62 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal de inicio reciente, con seguimiento a 13.7 años en promedio, mostró que hasta un tercio revierte espontáneamente.

En este estudio una lesión identificable por resonancia fue el único predictor *independiente* del resultado de las crisis; todos los niños con lesiones fueron refractarios a la medicación. Otro factor predictor de refractariedad fue el enlentecimiento focal temporal en el electroencefalograma interictal, pero relacionado con la existencia de lesión estructural. La actividad epileptiforme focal temporal no mostró valor pronóstico.

Aunque la mayoría de los niños con antecedentes de riesgo neurológico tuvieron crisis persistentes, este punto no alcanzó significancia estadística. Se encontró asociación entre el antecedente de riesgo neurológico y la existencia de lesión estructural, especialmente entre el antecedente de crisis febriles prolongadas y esclerosis hipocampal. De esta cohorte, 13 niños iniciaron crisis antes de los 2 años. De estos, 5 estuvieron libre de crisis en el seguimiento, lo que descarta este factor como predictor independiente de mal pronóstico.

La rápida respuesta al tratamiento inicial, no mostró ser factor de buen pronóstico en este estudio, pero si lo ha sido en otros estudios de epilepsia del lóbulo temporal en niños, como el de Dlugos (3). El fenómeno de “luna de miel” es bien reconocido en la epilepsia del lóbulo temporal, siendo más frecuente cuanto más joven es el niño, por lo que la buena respuesta inicial no implica remisión de crisis a largo plazo. Hasta el 26% de los pacientes referidos a servicios de cirugía de epilepsia han tenido remisiones previas con una duración promedio de 2 años (9).

Una serie de 136 pacientes remitidos a centros de referencia en cirugía de epilepsia en Italia, con criterios clínicos y electrofisiológicos de epilepsia del lóbulo temporal mesial específicamente, que incluye *niños y adultos*, muestra que el antecedente de convulsiones febriles (P 0.008), la existencia de esclerosis mesial (P 0.0025), la instauración temprana de las crisis (P 0.0160) y las anormalidades electroencefalográficas interictales (P 0.010), son factores pronósticos relacionados a refractariedad. El antecedente de convulsión febril se relacionó con esclerosis hipocampal (10 -11).

En este estudio, la refractariedad fue del 79.4%, un poco mayor a la reportada en otros, lo cual se explica por que los pacientes proceden de centros de referencia en cirugía de epilepsia.

Ninguna de las características demográficas demostró ser factor de riesgo o protector.

Fue mas frecuente el antecedente de convulsión febril en pacientes refractarios (p 0.008) y en pacientes con esclerosis hipocampal. Esto sugiere que la esclerosis del hipocampo puede ser consecuencia de crisis febriles en un periodo de especial vulnerabilidad, o que las estructuras del hipocampo puedan ser especialmente proclives a generar crisis por alguna noxa pre

o perinatal (12); luego de crisis febriles prolongadas puede presentarse edema hipocampal que resuelve en unos 5 días, pudiendo persistir asimetría de los hipocampos, lo que podría representar alteración previa, o ser consecuencia de las crisis (13). Sin embargo, estudios de seguimiento a 12 años, de pacientes con convulsiones febriles simples o prolongadas, no muestra aumento estadísticamente significativo de esclerosis mesial temporal (14).

El cambio de señal aislada del hipocampo en la secuencia FLAIR, sin atrofia asociada, es un hallazgo que puede verse en personas normales y no debe considerarse signo de esclerosis hipocampal si se observa de manera aislada (15).

Los hallazgos en tomografía por emisión de positrones (FDG - PET) coregistrada con resonancia pueden mejorar el diagnóstico y el pronóstico post quirúrgico de pacientes con displasias corticales y resonancia normal. La anormalidad de este examen en áreas adyacentes a las reseçadas se asocian a persistencia de las crisis (16,17).

El hipo metabolismo de la glucosa en el área temporal anterior, demostrado por PET, incluso en pacientes con resonancia normal, es un predictor de buena evolución post quirúrgica y puede ayudar a decidir la técnica quirúrgica, restringiendo el area de resección (18).

Un estudio mostró un éxito post quirúrgico del 80% en pacientes con resonancia negativa y PET positivo (19).

La tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT) ictal es capaz de identificar zonas hiperperfundidas que se correlacionan con la zona epileptogénica. La pobre resolución espacial del estudio, se mejora con corregistro con resonancia (SISCOM) (20).

En pacientes farmacoresistentes con epilepsia del lóbulo temporal mesial la atrofia de la sustancia gris del lóbulo temporal es mucho mayor que en aquellos que responden al tratamiento (21).

Un meta - análisis de 47 artículos en busca de predictores de resultados en cirugía de epilepsia, mostro como factores de remisión de crisis posoperatorias: Antecedente de crisis febriles (OR 0.48) (IC: 0.27 – 0.83); Esclerosis mesial temporal (OR 0.47) (IC: 0.35 – 0.64); tumores (OR 0.58) (CI: 0.42 – 0.8);IRM anormal (OR 0.44) (IC: 0.29-0.65); Electroencefalograma y resonancia concordantes (OR: 0.52) IC: 0.32 – 0.83) y resección quirúrgica extensa(OR 0.24) (CI 0.16-0.36). Los factores de mal pronóstico fueron la necesidad de monitoreo intracraneal (OR: 2.72) (CI: 1.6 – 4.6)y la persistencia de descargas posterior a la cirugía (OR:2.41) (IC:1.37 – 4.27). Los pacientes que requieren monitoreo intracraneal son los que tienen áreas epileptogénicas mas difícil de precisar, sin correlación adecuada entre la resonancia y el EEG de superficie, lo cual disminuye per se la posibilidad de éxito postoperatorio. Los autores reconocen que por la heterogeneidad de los resultados, no se puede llegar a conclusiones firmes con relación a la extensión de la resección ni a la persistencia de descargas en el EEG.

En este estudio, los trastornos de la migración neuronal, las secuelas de neuroinfección, lesiones vasculares, espigas interictales y el lado de la resección no afectaron la posibilidad de remisión de crisis en el posoperatorio (22).

Estudios en adultos con epilepsia del lóbulo temporal, muestran que a pesar de la resonancia normal, si el electroencefalograma muestra un patrón epileptiforme exclusivamente temporobasal unilateral, la posibilidad de quedar libre de crisis (Engel I) puede estar alrede-



dor del 80%, comparable con la evolución de los más óptimos candidatos para la cirugía de epilepsia (23). Si la actividad se observa en localización temporal lateral, posterior, bilateral o multifocal, la posibilidad de quedar libre de crisis es muy baja. La historia de crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas se asocia a recurrencia de las crisis en los 2 años siguientes a la cirugía (24,25).

Con relación al pronóstico cognitivo en epilepsia del lóbulo temporal, un estudio de niños con epilepsia unilateral, muestra que el inicio de ésta durante el primer año de vida, se relaciona con una alta incidencia de compromiso intelectual (82.4%), sugiriendo que el primer año es un período crítico para el desarrollo posterior de habilidades cognitivas, enfatizando la necesidad de tratamiento temprano en estos casos. En este estudio, la magnitud del compromiso cognitivo no se relacionó al tipo de patología, la duración de la epilepsia ni la frecuencia de las crisis (26), aspectos que se han relacionado con mal pronóstico en adultos (27, 28).

En adultos, la evolución cognitiva de los pacientes con ELT difiere de la de los pares sanos, afectando dominios especialmente vulnerables como la memoria, rapidez sicomotora, función ejecutiva y nominación (29).

La atrofia del hipocampo ipsilateral a las anomalías electroencefalográficas es el mejor predictor de control de crisis post quirúrgicas, con una especificidad del 93% y una sensibilidad del 83% (30). Cuanto mayor sea la asimetría de los hipocampos, mejor será el pronóstico postoperatorio (31). En el momento, no es claro el papel de la espectroscopia; puede ayudar a definir asimetría hipocampal, especialmente en pacientes con atrofia bilateral (32, 33).

Además de la clásica esclerosis hipocampal, la histopatología del lóbulo temporal pueden mostrar patrones de esclerosis atípicos, alteraciones en las estructuras mesiales adyacentes, patología dual y compromiso bilateral, lo cual puede influir en la evolución postoperatoria. Hay 3 patrones reconocidos de esclerosis:

Tipo I ó Clásico: Con pérdida de neuronas en el asta de Ammon –CA1- y la región hilar.

Tipo II con pérdida de neuronas restringidas al asta de Ammon (CA1)

Tipo III – con pérdida de neuronas en la región hilar.

Esta última se asocia con mayor frecuencia a resonancia normal.

Patrones atípicos explican hasta el 10% de los casos de EMT (Esclerosis mesial temporal) y tiene peor pronóstico.

La posibilidad de evolucionar sin crisis posterior a la cirugía es de 72 a 84% en la tipo I – clásica, 66 a 77% en la tipo II y 25 a 28% en la tipo III. (34,35,36).

El beneficio de la cirugía es mayor en pacientes que muestran pérdida neuronal más severa y restringida a la porción anterior del hipocampo. Se ha encontrado mejor evolución si es mayor el volumen resecado.

Incluso en pacientes con adecuada resección y patología clásica, hay un riesgo de recurrencia de crisis de un 10% a 30% en seguimientos a 3 o más años. Entre mayor tiempo libre de crisis, menor el riesgo de recurrencias.

Como conclusión podemos considerar predictores prequirúrgicos del control de crisis:

1. Controversiales: Edad de inicio de las crisis y tiempo de evolución de la epilepsia

2. Positivos:

Atrofia hipocampal por resonancia, sin otras anomalías.

Atrofia hipocampal ipsilateral a las anomalías electroencefalográficas

Electroencefalograma con patrón epileptiforme exclusivamente temporobasal unilateral

Resección de mayor volumen

Esclerosis hipocampal clásica (tipo I)

Tumor de bajo grado

3. Negativos:

Clinica: Historia de crisis secundariamente generalizadas

Por resonancia: alteraciones adicionales a la atrofia hipocampal unilateral (compromiso bilateral, poca asimetría de los hipocampos, compromiso de la amígdala)

Cirugía: Resección incompleta

Histopatología: Hallazgos diferentes a esclerosis hipocampal tipo I o tumor de bajo grado sin lesión mas allá de los bordes resecaados.

PET con anomalía no focal en el temporal comprometido.

SPECT ictal con cambios fuera del área de resección. (37 – 38)

Bibliografía

1. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51:1256–1262.
2. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345:311– 318.
3. Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 57:2259–2264.
4. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K, et al. Predictors and underlying causes of medically intractable localization-related epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol* 2001;24:209–213.
5. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56:1445–1452.
6. Lindsay J, Ounsted C, Richards P. Long-term outcome in children with temporal lobe seizures. IV: Genetic factors, febrile convulsions and the remission of seizures. *Dev Med Child Neurol* 1980; 22:429–439.
7. Prognosis of temporal lobe epilepsy in childhood. *Br. Med J.* 1980; 22: 280 (6217) 812-13.
8. Spooner C., Berkovic S., Mitchell LA., Wrennall JA., Harvey AS. New – onset temporal lobe epilepsy in children. Lesion on MRI predicts poor seizure outcome. *Neurology* 2006; 67:2147–2153.
9. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42:1553–1562.
10. Pittau F, Bisulli F, Mai R. Prognostic factors in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 50(Suppl. 1):41–44, 2009
11. Harvey AS, Grattan-Smith JD, Desmond PM, Chow CW, Berkovic SF. (1995) Febrile seizures and



- hippocampal sclerosis: frequented and related findings in intractable temporal lobe epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol* 1995; 12:201–206.
12. Cendes F, Andermann F, Gloor P, Lopes-Cendes I, Andermann E, Melanson D, Jones-Gotman M, Robitaille Y, Evans A, Peters T. (1993) Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol* 34:795–801.
 13. Scott R., King M. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study *Brain* (2003), 126, 2551±2557-
 14. Tarkka R, Pääkkö E, Pyhtinen J, Uhari M, Rantala H. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: no association in a long-term follow-up study. *Neurology*. 2003; 60: 215-218.
 15. Labate A., Gambardella A., Aguglia U. et al. Temporal lobe abnormalities on brain MRI in healthy volunteers: A prospective case-control study. *Neurology* 2010; 74; 553.
 16. Gaillard WD, Weinstein S, Conry J et al. Prognosis of Children with Partial Epilepsy: MRI and Serial 18 FDG- PET. *Neurology* 2007; 68: 655 – 659.
 17. Chassoux F, Rodrigo S., Semah F. 1 FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal. *Neurology* 2010; 75:2168–2175.
 18. Radtke RA, Hanson MW, Hoffman JM, et al: Temporal lobe hypometabolism on PET: predictor of seizure control after temporal lobectomy. *Neurology* 43:1088-1092, 1993.
 19. Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, et al: MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain* 127:2276-2285, 2004.
 20. O'Brien TJ, O'Connor MK, Mullan BP, et al: Subtraction ictal SPET co-registered to MRI in partial epilepsy: description and technical validation of the method with phantom and patient studies. *Nucl Med Commun* 19:31-45, 1998.
 21. Bilevicius E., Yasuda C, Silva M, Lopes-Cendes I, Cendes F. Antiepileptic drug response in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2010; 75:1695–1701.
 22. Tonini C, Beghi E, Berg AT, et al: Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Res* 62:75-87, 2004
 23. Holmes, Born DE, Kutsy RL, et al: Outcome after surgery in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Seizure* 2000; 9:407-411
 24. Janszky J, Janszky I, Schulz R, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005;128:395–404.
 25. Schwartz TH, Jeha L, Tanner A, et al. Late seizures in patients initially seizure free after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2006;47:567–573.
 26. Cormack F, Cross H., Isaacs E. Harkness W. The Development of Intellectual Abilities in Pediatric Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, 48(1):201–204, 2007.
 27. Andersson-Roswall L, Engman E, Samuelsson H, Sjöberg-Larsson C, Malmgren K. (2004) Verbal memory decline and adverse effects on cognition in adult patients with pharmacoresistant partial epilepsy: a longitudinal controlled study of 36 patients. *Epilepsy Behaviour* 5:677–686.
 28. Hermann B., Seidenberg M., Dow C., Jones J., Rutecki P., Bhattacharya A., Bell B. Cognitive Prognosis in Chronic Temporal Lobe Epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 60:80–87
 29. Helmstaedter C, Elger CE. The phantom of progressive dementia in epilepsy. *Lancet* 1999; 354:2133–2134
 30. Lee DH, Gao FQ, Rogers JM, et al. MR in temporal lobe epilepsy: analysis with pathologic confirmation. *AJNR* 1998;19:19–27.

31. Lin JJ, Salamon N, Dutton RA, et al. Three-dimensional preoperative maps of hippocampal atrophy predict surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2005;65:1094–1097.
32. Kuzniecky R, Hugg J, Hetherington H, et al. Predictive value of 1H MRSI for outcome in temporal lobectomy. *Neurology* 1999;53:694–698.
33. Li LM, Cendes F, Antel SB, et al. Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopic imaging for surgical outcome in patients with intractable temporal lobe epilepsy and bilateral hippocampal atrophy. *Ann Neurol* 2003;47:195–200.
34. Blumcke I, Pauli E, Clusmann H, et al. A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol* 2007;113:235–244.
35. Thom M, Sisodiya SM, Beckett A et al. Cytoarchitectural abnormalities in hippocampal sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:510–519.
36. De Lanerolle NC, Kim JH, Williamson A, et al. A retrospective analysis of hippocampal pathology in human temporal lobe epilepsy: evidence for distinctive patient subcategories. *Epilepsia* 2003;44:677–687.
37. Tellez- Zenteno J, Dharl R, Wiebe S. L Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* (2005), 128, 1188–1198
38. Thom M., Mathern G., Cross H., Bertram E. Mesial Temporal Lobe Epilepsy: How Do We Improve Surgical Outcome? *Ann Neurolol* 2010; 68: 424 – 434.

Capítulo 27

El costo de las epilepsias

Blair Ortiz Giraldo¹
José William Cornejo Ochoa²

Introducción

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más prevalentes en todo el mundo, afectando hasta 1 de cada 200 personas (1). En Colombia, la prevalencia de la epilepsia es 11,3/1000, similar a la informada en países con desarrollo comparable (2). Crea una carga personal y social significativa. En el contexto económico, genera pérdida de productividad, demanda un sinnúmero de recursos y cuidados de la salud. El costo de las estrategias diagnósticas y terapéuticas e implicaciones económicas de la epilepsia han despertado un interés creciente en los estudios de evaluación económica (3).

¹ Pediatra Universidad de Antioquia, Residente Neurología Infantil Universidad de Antioquia. Investigador grupo Pediaciencias. Medellín. Colombia.

² Neurólogo, Neuropediatra, Msc Epidemiología Clínica, Diploma asistente extranjero neurología infantil, Facultad de Medicina René Descartes, Universidad de París V. Profesor titular Neurología Infantil, Departamento de Pediatría, miembro grupo de cirugía de epilepsia Universidad de Antioquia. Coordinador programa de postgrado Neurología Infantil, Universidad de Antioquia, Coordinador grupo de investigación Pediaciencias, Medellín. Colombia.

Estrategias de medición del costo de las epilepsias

El costo de la enfermedad (CE) es uno de los aspectos considerado en los estudios económicos para el cuidado de las personas con diferentes enfermedades o condiciones, entre ellas las epilepsias. Esta medida estima el costo de la epilepsia teniendo en cuenta el promedio de costo por persona y la distribución de costos directos e indirectos. El CE estima en forma descriptiva la carga de la enfermedad correspondiente al gasto de las intervenciones en epilepsia y la pérdida de oportunidades tangibles en que incurrir los individuos y la sociedad (4).

Los costos directos son concebidos como los derivados de la atención médica de la epilepsia, el costo de los fármacos antiepilépticos (FAE), atención por personal médico, estudios para diagnóstico, seguimiento y transporte del paciente a los centros médicos, a la institución educativa o al trabajo.

El costo indirecto es el valor del tiempo de trabajo perdido por el paciente por esta condición o a su fallecimiento prematuro en edad laboral. Johnson (5) ha enfatizado que el costo indirecto de la epilepsia es varias veces mayor que el directo.

Los estudios de farmacoeconomía de epilepsia presentan dificultades al cuantificar los costos indirectos y estiman con imprecisión el gasto intangible de la epilepsia. Así pues, los costos directos de la epilepsia en una comunidad son una pequeña proporción del costo total de la epilepsia.

Al evaluar el costo de la epilepsia es indispensable tener en cuenta consideraciones de índole metodológica, nacional y monetaria. Begley considera que los costos no médicos, familiares y atribuidos a la variación de costos por la severidad de la condición, deben ser incluidos en el análisis concienzudo de la epilepsia (6). Al respecto, Blom (7) y Gessner (8) proponen que la población con epilepsia sea estratificada en tres grupos: ambulatorios, hospitalizados por corto tiempo y hospitalizados por largo tiempo; mientras que Cockerell (9) y Jacoby (10) clasifican la severidad de la epilepsia de acuerdo al número de convulsiones.

En la mayoría de las evaluaciones económicas, los costos de productividad son estimados en términos del valor promedio del tiempo laboral perdido. Este proceso tiene sus bases en el método del capital humano, que valora la vida de una persona en término de sus ingresos (11). Para las personas desempleadas, se consideraría el costo del trabajo en casa y el cuidado del hogar; mientras que en los niños es más difícil de valorar. En estos casos, se asigna un valor arbitrario o proyectado basado en los salarios calculados de las oficinas de empleo.

El análisis basado en el impacto de la epilepsia en el presupuesto nacional para la salud, permite evaluar diferentes enfermedades con respecto a su influencia en la economía nacional y hacer comparaciones con datos provistos en otros países (12).

El contexto mundial

Los estudios que exploran el CE empezaron a realizarse hace más de 10 años en países industrializados; mientras que en los países en desarrollo, son más recientes.

Los estudios de CE muestran un cálculo similar de gasto en el cuidado de la epilepsia en países desarrollados, con una variación solo de 0,12 a 1,12% dependiendo del tipo de factor



de conversión. Este gasto está sustentado en la severidad y duración de la enfermedad, la institución prestadora de atención médica y los FAE empleados (13).

Sin embargo, el análisis de los resultados cuantitativos del costo de la epilepsia señala que muchos estudios no cuentan con los detalles técnicos, haciendo aún remota la estimación del CE y difícil el análisis comparativo de los resultados. Por esta razón, los esfuerzos deben encaminarse a desarrollar estudios con un mayor grado de estandarización en los procesos metodológicos (14).

En países desarrollados de Norteamérica y Europa, los pacientes no pagan el costo directo de los tratamientos de la epilepsia. De esta forma, el análisis estaría confinado a la perspectiva de la aseguradora de los riesgos en salud, en contraste, en muchos países del tercer mundo, los pacientes asumen un rubro significativo del costo del tratamiento de la epilepsia.

Costo de la epilepsia en países desarrollados

En estos países, los estudios de CE tomaron mucha fuerza en la década de los 90; inicialmente, fueron objeto de discusión en los eventos académicos de las sociedades de epilepsia. En 1993 se creó la Comisión de Aspectos Económicos de la ILAE ante la preocupación de investigar los problemas económicos de esta condición e involucrar a los diferentes actores que cuidan a los pacientes con epilepsia (15).

Hay un alza preocupante en lo referente al CE. En la década de los 80, el costo directo era de 100 a 500 USD/enfermo/año; mientras que, estudios contemporáneos estiman un promedio de 2000 a 3000 USD/enfermo/año. Begley y colaboradores estiman que este aumento se debe esencialmente al costo de los estudios paraclínicos, algunos de alta tecnología, y al precio de los FAE más recientes. Los Estados con modelos económicos neoliberales tienden a no responsabilizarse del pago de la intervención en epilepsia mediante la privatización del sistema de salud. Además, en países del tercer mundo, existen otros factores que impiden la atención de este derecho fundamental como la corrupción, la ineficiencia, la privatización del sistema de salud, entre otros (16,17).

En la tabla 1, se comparan sistemáticamente los estimados per cápita del costo de la epilepsia en diferentes países. Los estudios fueron seleccionados mediante una búsqueda basada en las principales bases de datos de literatura médica desde 1966 a marzo de 2000, se compararon los costos directos y su distribución (12).

Tabla 1. Estudios revisados con estimación individual y distribución del costo de la epilepsia.

Estudio	País	Población	Año de estimación	Diseño estudio*	Costo directo por persona**	% costo hospital	% costo FAE
Silfvenius (18)	Suecia	83000	1975	R	680	19,51	36,59
Banks et al (19)	Australia	102000	1990	R	2167	33,59	10,83
Cockerell et al (9)	Inglaterra	1628	1990	R	2879	29,80	8,30
Jacoby et Al (20)	Inglaterra	785	1993	R	2546	31,99	10,26
Polder et al (21)	Holanda	110000	1994	R	1608	82,19	11,55
Begley et al (22)	Estados Unidos	2326513	1995	R	750	39,07	30,98
Blom (23)	Holanda	110000	1987	M	1532		
Gessner (24)	Suiza	37000	1990	R	5278		

* R: retrospectivo, M: modelo

** Gasto anual expresado en dólares.

Tomado de: Kotsopoulos IAW, Evers SMAA, Ament AJHA, de From MCTFM. *Estimating the costs of epilepsy: an international comparison of epilepsy cost studies.* *Epilepsia* 2001; 42 (5): 634-640.

Aunque el trabajo original revisó 10 estudios de CE, los autores de este manuscrito seleccionaron los anteriores ocho estudios que disponían de los datos para comparación; la estimación de los costos directos de la epilepsia difiere ampliamente según el estudio.

Costo de la epilepsia en países del tercer mundo

La prevalencia de epilepsia en Latinoamérica es de 2%, aproximadamente 9 millones de afectados. Entre las principales causas de epilepsia están la neurocisticercosis, la anoxia/hipoxia perinatal y las encefalitis (25).

El interés en efectuar estudios del costo de la epilepsia en Latinoamérica es reciente y sólo algunos países han definido metas cuando tratan de establecer los referentes de medición y asignar los recursos sanitarios. Estos estudios se generan a partir de sistemas de información de procesos estables y técnicamente seguros para censar a los pacientes con epilepsia, el flujo de información desde los prestadores de servicios de salud, las estructuras de reporte unificadas y acordadas con todos los actores del sistema.

Un estudio realizado en Cuba, estimó que el costo directo cuando se hacía el diagnóstico de epilepsia era de 796,44 USD/paciente/año y posterior al primer año luego de tener la primera crisis, era de 185,5 USD (26). El costo disminuía cuatro veces con respecto al inicial. Este fenómeno se debe a que al inicio, las consultas, la solicitud de electroencefalograma (EEG), tomografía axial computarizada (TAC) e imagen de resonancia magnética (IRM) cerebral son más frecuentes. Entre el 20 al 30% del total de pacientes con epilepsia tienen mal control de las crisis, requiriendo más recursos y elevando el costo directo de su atención en los servicios de salud (27, 28).

Carmona y colaboradores evaluaron el costo de la epilepsia en un grupo de 150 pacientes adultos procedentes de consulta ambulatoria. El costo directo fue dividido en dos grupos: el primero correspondía al costo de la consulta y las pruebas solicitadas y el segundo, al costo del medicamento. Se aplicaron encuestas para determinar el costo directo de la consulta y los medicamentos a los pacientes atendidos en la consulta externa especializada del Hospital Psiquiátrico de la Habana, que tenían entre 17 y 65 años y más de cinco años desde el diagnóstico. El costo calculado por año en cada paciente con epilepsia era de 392,93 USD, de los cuales el 70% es subsidiado por el estado cubano. Además, identificaron que la solicitud de más de una dosificación plasmática de FAE y EEG por año aumentaba innecesariamente el CE (29).

Referente colombiano

El Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo mediante la Resolución 3974 del 2009 incluyó a la epilepsia en la lista de enfermedades de más alto costo para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) (30). La lista incluye el cáncer de cérvix, mama, estómago, colon y recto, próstata, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin y epilepsia.



Los criterios de selección y priorización de las enfermedades de alto costo fueron la importancia relativa de la carga de enfermedad en el país, el carácter permanente o crónico de la condición, la disponibilidad de guías de atención o su actual desarrollo, la posibilidad de prevención y su costo para el SGSS.

Con la inclusión de la epilepsia en el Sistema de Cuentas de Alto Costo, se pretende distribuir de manera más equitativa el impacto financiero que tiene la existencia de enfermedades de alto costo en algunas entidades que participan en el negocio de la salud en Colombia, conocidas como Entidades Promotora de Salud (31).

Nuevos FAE

Desde 1980, se han desarrollado nuevos medicamentos para el tratamiento de las epilepsias, los cuales se han introducido gradualmente en la práctica clínica. Estos nuevos FAE están siendo empleados con frecuencia como terapia adjunta a los medicamentos convencionales o como monoterapia de segunda línea en determinados síndromes epilépticos. Algunos han sido recomendados como terapia de primera línea, por ejemplo, la Lamotrigina para convulsiones generalizadas y la Vigabatrina para espasmos infantiles (32). La tolerancia y la efectividad son aspectos fundamentales en casos de epilepsia refractaria a los FAE, ya que los medicamentos se titulan gradualmente hasta las dosis máximas toleradas antes de cambiar a otra alternativa o adicionar otro FAE.

La elección del FAE y el pronóstico dependen de la clasificación sindrómica de la epilepsia, o si esto no es posible, del tipo de crisis. Hasta el 25% de los pacientes pueden tener epilepsia resistente a los FAE tradicionales; los niños con epilepsia refractaria presentan con más frecuencia convulsiones generalizadas (33).

Lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con respecto a los FAE

En el 2005, la OMS reportó un estudio poblacional que establecía la relación costo efectividad de los FAE de primera línea en países en vías de desarrollo (34). Para ello, aplicaron un modelo poblacional a nueve subregiones en desarrollo según la OMS, con el fin de estimar el impacto del Fenobarbital, la Fenitoina, la Carbamazepina y el Ácido Valproico en el cuidado primario de la epilepsia idiopática y los síndromes epilépticos. La eficacia del tratamiento fue estimada en términos de libertad de crisis, discapacidad y nivel de adherencia y se determinó la relación costo efectividad a partir de la discapacidad ajustada por años de vida (DAAV) y el costo del tratamiento medido en dólares internacionales. Un DAAV puede interpretarse como un año de vida perdido.

Los resultados mostraron que la carga de la epilepsia en países en desarrollo podía disminuir significativamente con el empleo de FAE de bajo costo; se podrían ahorrar entre 150 y 650 DAAV si el 50% de los pacientes con epilepsias primarias recibieran estos FAE, equivalente a una reducción adicional del 13 a 40% de la carga de la enfermedad. El Fenobarbital y la Fenitoina fueron los FAE con mejor relación costo efectividad, eficacia semejante y

costo de adquisición más bajo. A partir de estos resultados, la OMS recomienda que los FAE de bajo costo estén ampliamente disponibles mediante el mejoramiento de los servicios de entrega y la optimización de las políticas de apoyo e inversión.

Sin embargo, los resultados de este estudio son discutibles, debido a que se realizó en un escenario de pobreza, basado en la amplia disponibilidad de los FAE de primera línea como una estrategia para reducir la carga global de la epilepsia. En el costo de la intervención se incluyeron pocos días de entrenamiento para el personal de atención primaria, se hospitalizó sólo al 5% de los individuos y se solicitó TAC cerebral a un número reducido de pacientes. La comorbilidad no fue medida dentro del costo del tratamiento y se consideró la eficacia de los FAE pero no sus efectos adversos. De otro lado, cualquier fármaco que se sabe es eficaz, al compararlo con un grupo sin tratamiento será costoefectivo.

Estas observaciones tienen importancia especialmente si se consideran los efectos adversos particularmente de los FAE inductores enzimáticos en la calidad de vida, en la interacción con otros fármacos empleados en comorbilidades y en el éxito del tratamiento.

¿Es recomendable cambiar un FAE innovador, original o de marca por un genérico?

El cambio de FAE de marca comercial a genérico para la intervención de la epilepsia, es sustentado por las autoridades gubernamentales a partir de planteamientos presupuestales. Esta recomendación debe tomarse con cautela, debido al estrecho margen terapéutico de los FAE, a las consecuencias nefastas de las crisis no controladas, al aumento de los efectos adversos y a la complejidad de los regímenes de los FAE (35).

Un medicamento genérico se describe como un producto con la misma composición cualitativa y cuantitativa de sustancias activas, la misma forma farmacéutica y bioequivalencia con el producto de referencia (36).

La biodisponibilidad es la tasa y extensión a la cual un ingrediente activo llega a estar disponible en su sitio de acción (37). La mayoría de los estudios de biodisponibilidad están basados en las concentraciones plasmáticas. Usualmente se mide el área bajo la curva (AUC, equivalente a la cantidad de medicamento disponible en el cuerpo y la concentración pico (Cmax) para comparar la biodisponibilidad de diferentes productos (38).

La sustitución por genéricos puede promover pobre adherencia y falla consecuente, especialmente cuando el paciente desconfía de una nueva presentación. La pérdida inesperada del control de las convulsiones en un paciente al que se modificó el régimen de FAE debe llevarnos a considerar cambio en su presentación, falta de adherencia al tratamiento, dosis inapropiada del FAE, interacciones medicamentosas, comorbilidad o malabsorción.

La sustitución de los FAE por genéricos puede producir un ahorro directo en los costos, pero representar costos indirectos por la falla del tratamiento o los efectos colaterales (39). Los costos derivados de la atención de una convulsión inesperada son substanciales pero difíciles de calcular (40).



Varios estudios relevantes han evaluado la experiencia clínica de la sustitución de FAE por genéricos. En el Reino Unido se investigaron 2285 pacientes con epilepsia tratados con Carbamazepina, Fenitoina y Ácido Valproico, de los cuales, el 90% había cambiado la medicación en los dos años previos, el 29% presentaron problemas como reducción en el control de las crisis o más efectos colaterales y el 88% manifestaron problemas relacionados con el cambio de un producto de marca comercial a un genérico o de un producto genérico a otro (41).

Un estudio internacional realizado en Canadá, Reino Unido, Alemania, Francia y España acerca de los pacientes y sus opiniones sobre los genéricos, reveló que el 52% de los pacientes conocía la definición e implicaciones del término genérico, lo describieron como menos costoso y una alternativa clínicamente equivalente a un medicamento de marca comercial; sin embargo, el 58% de los pacientes no se sentían satisfechos si se les prescribían medicamentos genéricos (42).

En un estudio abierto de 14 pacientes tratados con al menos 35 días de Carbamazepina de marca comercial fueron cambiados a genérico (43). El 64% de los pacientes desarrolló efectos colaterales, que incluían mareo, náusea, ataxia, diplopía y nistagmus. Los efectos adversos del genérico estuvieron relacionados con un incremento en el pico de concentración máxima y el área bajo la curva de Carbamazepina y su metabolito activo (10,11-epóxido carbamazepina).

Andermann y Lelorier evaluaron el cambio de los FAE de marca por genérico demostrando una alta tasa de retorno al FAE de marca, dosis mayores en pacientes que recibían el FAE genérico y el empleo de más medicamentos no relacionados con el tratamiento de la epilepsia comparado con los pacientes con FAE de marca (44, 45). Concluyeron que el uso de genéricos puede llevar a consecuencias clínicas desfavorables, incluyendo una estadía larga en el hospital, aumento en la demanda de consulta ambulatoria y esquemas terapéuticos con dosis mayores.

La decisión de remplazar los FAE de marca con genéricos continúa siendo un verdadero dilema. Un ensayo clínico realizado en el Hospital infantil de México entre 2009 y 2010 por Marquez-Chuquimia y colaboradores en el que comparaba 15 pacientes con epilepsia parcial y parcial secundariamente generalizada tratados con Oxcarbazepina de marca con 15 pacientes que recibían una forma genérica. Los pacientes que recibían Oxcarbazepina de marca obtuvieron mayor control de las crisis (81,8% vs 54,5%), menor probabilidad de tener eventos adversos (27,2% vs 36,3%) y tuvieron mayores promedios de niveles séricos (6,93 vs 5,55 mcg/mL). Sin embargo, ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa (46).

En el 2010 Berg cuestiona la selección del rango entre 80 y 125%, para un intervalo de confianza (IC) del 90%, requerido para la medicación genérica en las medidas de Cmax y AUC obtenidas en los estudios de bioequivalencia comparándola con medicamentos de marca y que emplea la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos a pesar de que esta decisión se basa en una opinión de expertos y nunca ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados (47).

Recomendaciones acerca de los FAE de las Sociedades Internacionales de Epilepsia

El Instituto Nacional de Reino Unido para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) no recomienda el cambio de los FAE de marca a genéricos debido a las variaciones en biodisponibilidad, perfil farmacocinético, reducción de la eficacia o aumento en los efectos colaterales (48).

La Asociación Americana de Neurología (AAN) postula que las autoridades en salud deben dar completa autonomía al médico en la prescripción de los FAE de marca comercial o genérica, se opone a la sustitución arbitraria de FAE y recomienda el consentimiento del médico y el paciente (49).

Costo-efectividad de los nuevos FAE

Frew evaluó en niños, el costo efectividad de la administración de Lamotrigina, Gabapentina, Topiramato y Oxcarbazepina como terapia adjunta después del fracaso de monoterapia con Carbamazepina y Valproato Sódico (50). Debido a que no había un ensayo clínico aleatorizado que comparara todos los fármacos empleados en niños y considerados en este estudio, se modelaron los datos de una revisión sistemática del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (*National Health Service-NHS*) para estimar el costo efectividad hasta que los niños cumplieron 18 años de vida. La población de estudio comprendía pacientes ambulatorios de 3 a 18 años de edad con epilepsia diagnosticada recientemente. Los autores concluyen que no hay evidencia que los nuevos FAE produzcan mayor beneficio que los antiguos y que estos últimos son más costosos. Sin embargo, este estudio no considera la generalización de los hallazgos a otros países ni los resultados de los costos totales y los beneficios en salud, no fueron establecidos ni presentados en forma exhaustiva.

Obviamente, los FAE más antiguos, potentes inductores del sistema citocromo P450 (CYP450), continúan siendo los más prescritos en todo el mundo; la Carbamazepina y la Fenitoina son los FAE más empleados en Estados Unidos y Europa, mientras que el Fenobarbital es el más frecuente en países en vías de desarrollo (51). El sistema CYP450 participa en procesos de detoxificación, metabolismo de medicamentos, vitamina D y homeostasis ósea, metabolismo esteroideo gonadal y metabolismo del colesterol y otros marcadores de riesgo cardiovascular. En los últimos 20 años se introdujeron los nuevos FAE, medicamentos que no inducen, o lo hacen escasamente, el sistema CYP450 y cuya disponibilidad y uso va en aumento pero es menor que los FAE inductores.

Mintzer y Mattson aseguran que no puede defenderse la postura que los FAE inductores sigan siendo prescritos de primera línea basados en cuatro razones: primero, el monitoreo hepático y hematológico que debe hacerse de rutina con los FAE antiguos es innecesario con los más recientes. Segundo, los FAE inductores requieren aumentar las dosis de comedificaciones, aumentando los gastos y sobrepasando el beneficio de su costo directo. Tercero, los FAE antiguos pueden asociarse con enfermedades de alto costo y pruebas necesarias para monitorizar las consecuencias clínicas latentes, como el deterioro de la densidad mineral ósea. Cuarto, las patentes de los FAE nuevos han ido expirando, lo que conduce a la disponibilidad de FAE alternativos de bajo costo (52).



Debido a las implicaciones que tiene la sustitución del régimen de FAE, se deben valorar los riesgos resultantes de la pérdida del control de crisis, particularmente en pacientes libres de crisis y estabilizados. Los pacientes deberían continuar con la misma formulación de FAE que provee los mejores resultados, ya sea un genérico o uno de marca. Si se hace necesario el cambio de FAE, se recomienda obtener consentimiento informado, advertir al paciente acerca de los riesgos de la modificación y poner al paciente bajo un estrecho seguimiento médico, especialmente en el periodo transicional (53).

Costo médico y del tratamiento quirúrgico de la epilepsia

La cirugía de epilepsia permanece subutilizada a pesar de la efectividad y seguridad que ha mostrado a lo largo del tiempo. Las razones que subyacen a este fenómeno son la percepción que es una terapia invasiva, irreversible, de última opción, además de la falta de recursos tecnológicos, médicos, personal entrenado y con experiencia en el manejo de la epilepsia refractaria (54).

El costo de la epilepsia intratable es ocho veces mayor que la epilepsia bien controlada (55). El 25% de los pacientes con epilepsia resistente dan cuenta del 79% del costo total de los casos incidentales.

Los costos de un programa de cirugía de epilepsia son más altos, debido a la evaluación prequirúrgica y al procedimiento operatorio. Sin embargo, los estudios que han comparado los costos de la cirugía de epilepsia con aquellos del tratamiento médico, demuestran que los beneficios logrados en términos de mejoría clínica, disminución de los requerimientos de medicamentos y servicios médicos, sobrepasan el costo de la cirugía al cabo de un año (55), como puede observarse en la tabla 2.

Tabla 2. Pacientes con epilepsia fármaco resistente libres de crisis.

Proporción de pacientes libre de crisis tratados con nuevos FAE y cirugía	
FAE*	Libre de crisis
Vigabatrin	5%
Lamotrigina	2-4%
Topiramato	10%
Levetiracetam	8%
Pregabalina	5-17%
Cirugía de epilepsia del lóbulo temporal**	58%

*seguimiento a las 12 semanas

** seguimiento de 1 año.

Tomado de: Silfvenius H. The health economics of epilepsy surgery. In: Oxbury J, Polkey Ch, Duchowny M, eds. Intractable Focal Epilepsy London, W.B. Saunders, 2000;849-64.

Picot y colaboradores reportaron un estudio multicéntrico que comparó los resultados de la cirugía de epilepsia y el tratamiento médico en adultos con epilepsia parcial intratable. Un 81% de los pacientes estuvo libre de crisis luego de cirugía en el primer año y 78% en el segundo y tercer año. En el grupo de pacientes que recibió tratamiento médico, estas proporciones fueron 10, 18 y 15%, respectivamente. La cirugía llegó a tener mejor relación

costo efectividad a los siete y ocho años de realizada con respecto al tratamiento médico. En el grupo de cirugía de epilepsia, el costo directo anual en el primer año fue de 19700 euros, de 2768 euros en el segundo año y de 1233 en el tercer año. Mientras que en el grupo de tratamiento médico, los costos directos anuales estuvieron por el orden de 3500 y 6000 euros (56).

Además, en este estudio, la efectividad (definida como un año sin convulsiones), la productividad y la calidad de vida, fueron mejor evaluadas en el grupo de cirugía de epilepsia con respecto al grupo de tratamiento médico. Esta diferencia fue significativa a partir del primer año luego de la cirugía y se mantuvo hasta el segundo y tercer año de seguimiento.

En países en desarrollo, la cirugía de epilepsia puede considerarse como una alternativa terapéutica temprana, ya que puede reducir el costo derivado de la terapia médica. Se ha descrito que el costo de la cirugía de epilepsia varía por un factor hasta de diez entre los países en desarrollo y los desarrollados. Esto es, los procedimientos quirúrgicos en los Estados Unidos pueden ser 8 a 10 veces más costosos que en países con recursos limitados (57). Así, la cirugía de epilepsia puede ser una opción de tratamiento no costoso y eficaz para los pacientes con epilepsia de los países en desarrollo.

Los resultados quirúrgicos son similares en países en desarrollo y desarrollados. Engel en 2003 realizó una revisión sistemática y no encontró diferencias en los resultados quirúrgicos para intervenciones comunes en varias regiones del mundo (58), sustentando que las habilidades del cirujano son similares a nivel mundial. Sin embargo, su afirmación no incluía a cirujanos especializados en patologías infrecuentes, técnicas de cirugía especial y casos de epilepsia excepcional, como hamartoma hipotalámico y epilepsia insular.

La Agencia para la Investigación y Calidad de la Salud de Estados Unidos preparó un reporte, basado en la evidencia, de las estrategias de diagnóstico e intervención de la epilepsia resistente al tratamiento a partir del escrutinio de 357 publicaciones seleccionadas por su calidad y relevancia. El estudio identificó las estrategias relacionadas con mejor calidad de vida, aumento de la función cognitiva, de la sensación de bienestar y reducción de costos (59). Los estudios aleatorizados y controlados fueron los más comunes para los FAE y la literatura quirúrgica se compuso casi toda de series de casos retrospectivos y muchos de ellos emplearon diversas definiciones para epilepsia resistente al tratamiento.

El meta-análisis de los estudios sugirió, que el 55% de los pacientes permanecía libre de convulsiones y auras y el 68% libres de crisis parciales complejas (pero algunos pueden tener auras) luego de cirugía del lóbulo temporal. Con respecto a la corpocallasotomía, el 20% de los pacientes experimentaron una reducción del 90% en la frecuencia de las convulsiones luego de cirugía y el 26% de los pacientes llegaron a estar libres de las crisis más discapacitantes. La evaluación de los resultados luego de hemisferectomía sugirió que entre el 40 y 70% de los pacientes estuvieron libres de crisis a los dos años luego de cirugía. Por su parte, los estudios aleatorizados y controlados que evaluaron la estimulación del nervio vago señalaron, que los pacientes pueden tener una reducción de crisis del 21,9%.

Otros tratamientos no medicamentosos como la transección múltiple subpial, dieta cetogénica, tratamientos neuroconductuales multidisciplinarios y retroalimentación EEG no contaron con suficientes estudios de evaluación para hacer una recomendación.



Conclusiones y recomendaciones

El análisis de los costos provenientes del diagnóstico y tratamiento de la epilepsia debe ir de la mano con las estrategias de integración social de las personas afectadas (60).

El tratamiento médico debe seleccionarse a partir del análisis de las circunstancias sociales y médicas del paciente para facilitar la prevención de crisis con el mínimo perfil de efectos adversos por FAE antiguos o más recientes. Si bien, los FAE nuevos tienen mayores costos que los más antiguos, son el producto de muchos años de investigación y constituyen un avance tecnológico y científico valioso para el tratamiento de la epilepsia por tener la misma efectividad en la prevención de crisis con menos interacciones. Las políticas de Estado deberían estar enfocadas a la disminución de los costos para que puedan ser ofrecidos más ampliamente y no privar a los pacientes de sus beneficios.

La tensión entre genéricos y fármacos de marca debe ser resuelta con base en el análisis individual de cada caso, considerando diferentes variables como tipo de crisis o síndrome epiléptico, sexo, edad, antecedentes personales, enfermedades concomitantes, medicamentos concomitantes, tolerancia individual, disponibilidad en el país, garantías de mantener su suministro y adherencia entre otros.

Los genéricos también son negocio, la decisión de emplear uno u otro debe estar en manos del clínico con base en la evidencia disponible, su experiencia y análisis del caso particular, esto exige del médico un comportamiento ético intachable, alejado de las lisonjas o beneficios de la industria farmacéutica o de la ética corporativa de las empresas prestadoras del negocio de la salud. El médico debe estar blindado de influencias sesgadas y basar su accionar en los resultados de la investigación y discusión académica.

La cirugía de epilepsia ha demostrado ampliamente ser una opción con mejor relación costo efectividad que el tratamiento médico continuo y puede brindarse a pacientes con ciertos tipos de epilepsia. En los pacientes con epilepsia refractaria debe hacerse un esfuerzo para seleccionar apropiadamente un régimen de los FAE nuevos, favorecer el entrenamiento de los profesionales de la salud y la creación de grupos de epilepsia que permita la selección temprana y apropiada de aquellos pacientes con epilepsia remediada mediante cirugía (61).

Tomando en consideración la evidencia presentada, se hace absolutamente necesario desarrollar estudios que estimen no sólo el costo directo de la epilepsia, reflejado en el suministro de servicios relacionados con los cuidados de la salud, sino aspectos relacionados con el impacto psicológico sobre los individuos, el ausentismo laboral, la productividad en la comunidad, la respuesta al tratamiento y el costo social de la segregación de un individuo con esta condición.

Finalmente, se requiere un replanteamiento de los modelos de atención médica gerenciales y basados en el negocio, con consecuentes efectos sobre la humanización de la atención e impacto sobre programas como los de epilepsia, se debe demandar la responsabilidad del Estado para atender los problemas de salud como derecho fundamental.

Bibliografía

1. Shorvon SD. Epidemiology, classification, natural history, and genetics of epilepsy. *Lancet* 1990; 336:93-6.
2. Velez A, Eslava-Cobos J. Epilepsy in Colombia: epidemiologic profile and classification of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006; 47(1):193-201.
3. Pachlatko C. The relevance of health economics to epilepsy care. *Epilepsia* 1999; 40 (supl 8): S3-7.
4. Luce, BR, Elixhauser A. Standars for economic evaluation of health care products and services. Berlin: Springer-Verlag, 1990.
5. Johnson WG. The costs of epilepsy and cost-based evaluations of anticonvulsivants. *Pharmacoeconomics* 1997; 12: 446-59.
6. Begley CE, Annegers JF, Lairson DR, et al. Methodological issues in estimating the costs of epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 33: 39-55.
7. Blom J. The value for society of epidemiology and economics of epilepsy. In: Beran RG, Pachlatko C, eds. *Costs of epilepsy: proceedings of the 20th International Epilepsy Congress*. Wehr/Baden: Ciba-Geigy Verlag, 1995: 55-65.
8. Gessner U, Sagmeister M, Horisberger B. The economic impact of epilepsy in Switzerland. In: Beran RG, Pachlatko C, eds. *Costs of epilepsy: proceedings of the 20th International Epilepsy Congress*. Wehr/Baden: Ciba-Geigy Verlag, 1995: 55-65.
9. Cockerell OC, Hart YM, Sander JWAS, et al. The cost of epilepsy in the United Kingdom: an estimation based on the results of the two population-based studies. *Epilepsy Res* 1994; 18: 249-60.
10. Jacoby A, Buck D, Baker G, et al. Uptake and costs for epilepsy. Finding from U.K. regional study. *Epilepsia* 1998; 39: 776-786.
11. Weisbrod BA. The valuation of human capital. *Journal of Political Economy* 1961;69(5):425-36.
12. Kotsopoulos IAW, Evers SMAA, Ament AJHA, de From MCTFM. Estimating the costs of epilepsy: an international comparison of epilepsy cost studies. *Epilepsia* 2001; 42 (5)_ 634-640.
13. Guerrini R, Battini R, Ferrari AR, Veggiotti P, Besana D, Gobbi G, et al. The costs of childhood epilepsy in Italy: comparative findings from three health care settings. *Epilepsia* 2002. 42 (5): 641-646
14. Brunetti M, Pagano E, Garattini L. The economic cost of epilepsy: a review. *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 1998.;V 19 (2): 116-119
15. Troxell J, Jepsen L, eds. *Epilepsy and Employment*. Proceedings of the Employment Sessions the 19th and 20th Epilepsy Congresses held in Rio De Janero, Brazil, 1991, and Oslo, Norway 1993. Heemstede: International Bureau for Epilepsy, 1995.
16. Begley CE, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF. Estimating the Cost of Epilepsy. *Epilepsia*. 40(Suppl8). 8-13,1999.
17. Fandiño-Franky J, Silfvenius H. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl 8): 48 - 54.
18. Silfvenius H. Economic costs of epilepsy-treatment benefits. *Acta neurol scand* 1988; 117: 136-54.
19. Banks GK, Regan KJ, Beran RG. The prevalence and direct costos of epilepsy in Australia. In: Beran RG, Pachlatko C, eds. *Cost of epilepsy: Proceedings of the 20th International Epilepsy Congress*. Wehr/Baden: Ciba-Geigy Verlag, 1995: 39-48.
20. Jacoby A, Buck D, Baker G, et al. Uptake and costs of care for epilepsy: findings from a U.K. regional study. *Epilepsia* 1998; 39: 776-86.
21. Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, et al. *Kosten van Ziekten in Nederland 1994*. Rotterdam: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, 1997.



22. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, et al. The costs of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia* 2000; 41: 342-51.
23. Blom J. The value for society of epidemiology and economics of epilepsy. In: Beran RG, Pachlatko C, eds. *Costs of epilepsy: Proceedings of the 20th International Epilepsy Congress*. Wehr/Baden: Ciba-Geigy Verlag, 1995: 55-65.
24. Gessner U, Sagmeister M, Horisberger B. The economic impact of epilepsy in Switzerland. In: Beran RG, Pachlatko C, eds. *Costs of epilepsy: Proceedings of the 20th International Epilepsy Congress*. Wehr/Baden: Ciba-Geigy Verlag, 1995: 67-74.
25. Gracia F. Epidemiología de las epilepsias en Latinoamérica. Conferencias de Epilepsia. I Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología. Octubre - Noviembre 1998.
26. Pascual MA. Prevalencia de la epilepsia: Tesis de grado. Un estudio de población Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Ministerio de Salud Pública. Habana. Cuba. 1974.
27. Jacoby A, Buck D, Baker G, McNamee P, Graham-Jones S, Chadwick D. Uptake and Cost of Care for Epilepsy: Findings from a U.K. Regional Study. *Epilepsia* 39(7): 776-786, 1998.
28. Argumosa A, J. Herranz L. El coste económico de la epilepsia Infantil e España *Rev Neurol*. 2,000; 30 (2): 104-108.
29. Carmona YV, Prego JC, Román JR, González S. Costo directo de la epilepsia en Cuba. *Interpsiquis* 2002; p. 1-8.
30. Resolución 3974/09. Nuevas patología en la cuenta de alto costo. Fondo Colombiano de Enfermedades de alto Costo. Sistema General de Seguridad Social en Salud. 2009.
31. Ley 1122 de 2007. Congreso de la República de Colombia. 2007.
32. Appleton R, Gibbs J. *Epilepsy in childhood and adolescence*. 2nd ed. London: Martin Dunitz; 2002.
33. Perucca E, Beghi E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 2000; 41(2):107-139.
34. Chilsholm D. Cost-effectiveness of first-line antiepileptic drug treatments in the developing world: a population-level analysis. *Epilepsia* 2005; 46 (5): 751-759.
35. Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 11):54-61.
36. Nies AS. Principles of therapeutics. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. p. 45-66.
37. American Pharmaceutical Association. *Substitution of critical dose drugs: issues, analysis, and decision making*. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2000.
38. Welage LS, Kirking DM, Ascione FJ, Gaither CA. Understanding the scientific issues embedded in the generic drug approval process. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001;41:856-67.
39. American Academy of Neurology. Assessment: generic substitution for antiepileptic medication. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1990;40:1641-3.
40. Jacoby A, Buck D, Baker G, et al. Uptake and costs of care for epilepsy: findings from a U.K. regional study. *Epilepsia* 1998; 39:776-86.
41. Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Stewart A. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure* 1996;5: 1-5.
42. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:98-105.

43. Mayer T, May TW, Altenmüller DM, Sandmann M, Wolf P. Clinical problems with generic antiepileptic drugs. *Clin Invest Drug* 1999;18:17–26
44. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, et al. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to brand compounds compared to other drug classes. *Epilepsia* 2006;48:464–9.
45. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 2008;70:2179–86.
46. Marquez-Chuquimia CS, barragan-Perez E, Hernandez M. Comparative study of the efficiency and security between the molecule of original and generic oxcarbazepine control in children with partial epilepsy diagnosis of recent. American Epilepsy Society, San Antonio, Texas, December 3-7, 2010, Abstract 3.377.
47. Berg M, Privitera M, Gidal B, Cloyd J, Welty T, Sawchuk R. The history of the FDA 80-125 rule for bioequivalence of generic drugs including AEDs. American Epilepsy Society, San Antonio, Texas, December 3-7, 2010, Abstract 3.129.
48. Stokes T, Shaw EJ, Juarez-Garcia A, Camosso-Stefinovic J, Baker R. Clinical guidelines and evidence review for the epilepsys: diagnosis and management in adults and children in primary and secondary care. London: Royal College of General Practitioners; 2004.
49. American Academy of Neurology. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. Saint Paul, MN: American Academy of Neurology; 2006.
50. Frew EJ, Sandercock J, Whitehouse WP, Bryan S. The cost-effectiveness of newer drugs as add-on therapy for children with focal epilepsies. *Publicado en: Seizure*. 2007;16(2):99-112
51. Gidal BE, French JA, Grossman P, Le Teuff G. Assessment of potential drug interactions in patients with epilepsy: impact of age and sex. *Neurology* 2009; 72: 419-425.
52. Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia* 2009; 50 (8): 42-50.
53. Van PaesschenWet al., The use of generic medication in epilepsy: A review of potential issues and challenges, *European Journal of Paediatric Neurology*. 2009; 13(2): 87-92.
54. Engel J, Jr. The timing of surgical intervention for mesial temporal lobe epilepsy: a plan for a randomized clinical trial. *Arch Neurol* 1999;56:1338–41.
55. Silfvenius H. The health economics of epilepsy surgery. In: Oxbury J, Polkey Ch, Duchowny M, eds. *Intractable Focal Epilepsy* London, W.B. Saunders, 2000;849–64.
56. Picot MC, Jaussent A, Kahane P, Crespel A, Gélisse P, Hirsch E, et al. Medicoeconomic assessment of epilepsy surgery in adults with medically intractable partial epilepsy. Three-year outcomes from a multicenter French cohort. *Neurochirurgie*. 2008; 54(3):484-98.
57. Rao MB, Radhakrishnan K. Is epilepsy surgery possible in countries with limited resources? *Epilepsia* 2000; 41(S4):31–4.
58. Engel J, Wiebe S, French J et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:741–51.
59. ECRI, Plymouth Meeting, Health Technology Assessment Group. Evidence Report and Appendices. AHRQ Publication. 2003 N°03-0028. P. 318.
60. Pal DK, Chaudhury G, Sengupta S, et al. Social integration of children with epilepsy in rural India. *Soc Sci Med* 2002;54:1867–74.
61. Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JW, on behalf of the ILAE Commission on the Developing World. The treatment gap in epilepsy: The current situation and ways forward. *Epilepsia* 2001; 42:136–149.

Abreviaturas utilizadas

AAN:	Asociación Americana de Neurología
ADLTE/ADPEAF:	Epilepsia del lóbulo temporal lateral autosómica/dominante/epilepsia parcial autosómica dominante con características auditivas
AF:	Anisotropía fraccional
AUC:	Área bajo la curva
BETS:	Puntas benignas transitorias del sueño
CA:	Corticoamigdalectomía
CB:	Displasia de célula en balón
Cmax:	Concentración pico
CDA:	Coefficiente de difusión aparente
CE:	Costo de la enfermedad
CI:	Coefficiente de inteligencia
DAAV:	Discapacidad ajustada por años de vida
DCF:	Displasia cortical focal
DNET:	Tumor disembrionoplásico neuroepitelial
EA:	Enfermedad de Alzheimer
ECoG:	Electrocorticografía
EEGs:	Electroencefalogramas
EH:	Esclerosis hipocámpica
ELT:	Epilepsias del lóbulo temporal
ELT-AD:	Epilepsia del lóbulo temporal autosómica dominante
ELTb:	Epilepsia del lóbulo temporal benigna
ELTm:	Epilepsia del lóbulo temporal mesial
EMBT:	Esclerosis mesial bitemporal
EMH:	Esclerosis mesial del hipocampo
EMT:	Esclerosis mesial temporal
EMTD:	Esclerosis mesial temporal derecha
EMTI:	Esclerosis mesial temporal izquierda
FAE:	Fármacos antiepilépticos
FDA:	Administración de drogas y alimentos
FLTLE:	Epilepsia del lóbulo temporal lateral familiar
FMTLE:	Epilepsia del lóbulo temporal mesial familiar
FTLE:	Epilepsia del lóbulo temporal familiar

FF:	Fluidez fonética
FE:	Función ejecutiva
GV:	Generación de verbos
HD:	Hipocampo derecho
HI:	Hipocampo izquierdo
HND:	Hemisferio no Dominante
ILAE:	Liga Internacional contra la Epilepsia
IPEAF:	Epilepsia idiopática del lóbulo temporal lateral esporádica
IR:	Inversión-Recuperación
IRM:	Imagen de resonancia magnética
ITD:	Imágenes con tensor de difusión
LGI1:	Gen 1 de la inactivación de gliomas rico en leucina
LICE:	Liga Internacional Contra la Epilepsia
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
MBV:	Morfometría basada en voxels
MDC:	Malformaciones en el desarrollo cortical
MDCLs:	Malformaciones en el desarrollo cortical leves
NAS:	N Acetil Aspartato
ND:	Neuronas dismórficas
NI:	Neuronas inmaduras
NICE:	Instituto Nacional de Reino Unido para la Salud y la Excelencia Clínica
NMDA:	N-metil-D-aspartato
OMS:	Organización mundial de la salud
PAI:	Procedimiento de Amobarbital intracarotídeo o test de Wada
PD:	Patología dual
PEATC:	Potencial evocado auditivo de tallo cerebral
PSS:	Potencial evocado somatosensorial
PEV:	Potencial evocado visual
RMf:	Resonancia magnética funcional
RMTD:	Actividad rítmica medio temporal
SAAE:	Síndrome de amnesia anterógrada episódica
SEEG:	Estereoelectroencefalografía
SGSSS:	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISCOM:	Substraction ictal SPECT coregistered with MRI
SG:	Sustancia gris
SB:	Sustancia blanca
TAC:	Tomografía axial computarizada
TDNE:	Tumor Disembrioplásico Neuroepitelial
TIRDA:	Actividad theta polimorfa de tipo intermitente no continua
TNAD:	Temporal neocortical anterior derecho
TNAI:	Temporal neocortical anterior izquierdo
TNMD:	Temporal neocortical medio derecho
TNMI:	Temporal neocortical medio izquierdo
TW:	Test de Wada
Video-EEG:	Videotelemedría o Videoelectroencefalografía
ZE:	Zona epileptogénica