



**RESULTADOS QUIRÚRGICOS EN PACIENTES CON
EPILEPSIA REFRACTARIA SECUNDARIA A DISPLASIA
CORTICAL FOCAL EN EDAD PEDIÁTRICA EMPLEANDO
ELECTRODOS INTRACRANEALES**

TESIS DOCTORAL

Marcelo Budke Neukamp

2017

**RESULTADOS QUIRÚRGICOS EN PACIENTES CON EPILEPSIA
REFRACTARIA SECUNDARIA A DISPLASIA CORTICAL FOCAL EN EDAD
PEDIÁTRICA EMPLEANDO ELECTRODOS INTRACRANEALES**

Trabajo de investigación que presenta

Marcelo Budke Neukamp

para optar al grado de Doctor en la Universidad Autónoma de Madrid
---Programa de Doctorado en Cirugía---

dirigido por el Doctor

Alberto Isla

Departamento de Cirugía

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

**Dr. Alberto Isla, Profesor de Neurocirugía del Departamento de Cirugía en la
Universidad Autónoma de Madrid,**

HACE CONSTAR: Que Don Marcelo Budke Neukamp ha realizado bajo mi dirección su trabajo de Tesis Doctoral **RESULTADOS QUIRÚRGICOS EN PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA SECUNDARIA A DISPLASIA CORTICAL FOCAL EN EDAD PEDIÁTRICA EMPLEANDO ELECTRODOS INTRACRANEALES**, que ha terminado con buen aprovechamiento.

**Revisado el trabajo, quedo conforme con su presentación
para ser juzgado.**

**Y para que surta los efectos oportunos, lo firmo en Madrid
a .**

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es el resultado del trabajo conjunto realizado por la Unidad de la Cirugía de la Epilepsia del Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús fundada hace 30 años por mi mentor en la cirugía de la epilepsia Dr. Francisco Villarejo. La epilepsia requiere un abordaje multidisciplinar que integra muchos profesionales de distintas especialidades: Neurocirugía, Neurofisiología, Neurología, Anatomía Patológica, Neuropsicología y Radiología. Sin esa estrecha colaboración esta tesis no habría sido posible.

Los equipos los componen muchas personas y todas son necesarias para que el resultado sea bueno. No puedo nombrar a todos porque la lista de agradecimientos sería muy larga.

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a los pacientes y sus familias, por su confianza en mí y su comprensión en los momentos difíciles.

A Alberto Isla que ha sido mi director de tesis y mi tutor durante la residencia de neurocirugía, con quien he aprendido mucho y la persona me animó a escribir la tesis desde que era residente de neurocirugía en el Hospital La Paz.

A Ángeles Pérez Jiménez por su ayuda en seleccionar y estudiar los pacientes incluidos en esta tesis y su apoyo en los momentos difíciles que pasamos cuando los pacientes despiertan con secuelas neurológicas que posteriormente recuperan.

A Francisco Villarejo de quién he aprendido la técnica quirúrgica de la cirugía de la epilepsia, la profesionalidad y la importancia de ser amable y cercano con los familiares de los pacientes y nunca perder la paciencia.

A Natalia, mi esposa, que ha ejercido un papel fundamental en esta tesis, no solamente en la corrección del lenguaje, sino por su motivación y apoyo para que pudiera estar dedicado exclusivamente a esta tesis durante varios meses.

A mis padres, que hoy se sentirían orgullosos.



**VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS QUIRÚRGICOS EN PACIENTES
CON EPILEPSIA REFRACTARIA SECUNDARIA A DISPLASIA CORTICAL
FOCAL EN EDAD PEDIÁTRICA EMPLEANDO ELECTRODOS
INTRACRANEALES**

ÍNDICE

	Página
GLOSARIO DE TÉRMINOS	6
RESUMEN	8
SUMMARY	11
I. INTRODUCCIÓN	14
I.1 EPILEPSIA	14
I.2 EPILEPSIA EN EDAD PEDIÁTRICA	16
I.3 EPILEPSIA REFRACTARIA EN LA INFANCIA.....	17
I.4 DISPLASIA CORTICAL FOCAL	19
I.5. ETIOLOGÍA DE LA DISPLASIA CORTICAL FOCAL	23
I.6 CLASIFICACIÓN DE LAS DISPLASIAS CORTICALES FOCALES	24
I.7 CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA	30
I.8 HISTORIA DE LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA.....	31
I.9 CONCEPTOS EN CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA	33
I.10 VALORACIÓN PREQUIRÚRGICA	36
I.11 SEMIOLOGÍA DE LAS CRISIS.....	37
I.12 MONITORIZACIÓN CON VIDEO EEG	38
I.13 VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA	40
I.14 NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL. RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)..	42
I.15 NEUROIMAGEN FUNCIONAL: RM funcional.....	44
I.16 NEUROIMAGEN FUNCIONAL: TOMOGRAFIA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)	45
I.17 ESTUDIOS INVASIVOS CON ELECTRODOS INTRACRANEALES.....	46
I.18 TÉCNICA DE IMPLANTACIÓN DE ELECTRODOS PROFUNDOS.....	47

II JUSTIFICACIÓN	50
III. OBJETIVOS.....	53
OBJETIVO PRINCIPAL	54
OBJETIVOS SECUNDARIOS	54
IV. HIPÓTESIS	56
1. Hipótesis conceptual.....	56
2. Hipótesis operacional	56
3. Hipótesis estadística	56
V. METODOLOGÍA.....	58
V.1. Diseño del estudio.....	58
V.2. Ámbito del estudio.....	58
V.3. Población de estudio	58
V.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	58
V.5. Inclusión de pacientes.....	59
V.6. Selección de pacientes para ser tratados.....	59
V.7. Protocolo del programa de cirugía.....	60
V.8. Protocolo de cirugía resectiva.....	78
V.9. Seguimiento de pacientes	79
V.10. Variables de estudio.....	79
V.10.1. Variables descriptivas del paciente.....	79
V.10.2. Variables descriptivas de la epilepsia del paciente.....	79
V.10.3. Variables de la exploración neuropsicológica	80
V.10.4. Variables de la exploración con RM prequirúrgica.....	80
V.10.5. Variables de la exploración con PET	81
V.10.6. Variables de la exploración con Video-EEG.....	81
V.10.7. Variables de la implantación de electrodos	81
V.10.8. Variables de complicaciones de la implantación de electrodos	81
V.10.9. Variables de la intervención quirúrgica.....	82

V.10.10. Variables de complicaciones de la intervención quirúrgica	82
V.10.11. Variables de la visita a los tres meses.....	82
V.10.12. Variables de la visita a los seis meses	82
V.10.13. Variables de la visita a los doce meses.....	82
V.10.14. Variables de la visita a los 24 meses	82
V.10.15. Variables de la visita a los 36 meses	83
V.10.16. Otras variables	83
V.11. Recogida de datos	83
V.12. Análisis estadístico	83
V.13. Aspectos éticos	85
VI. RESULTADOS.....	87
VI.1. Descripción de la muestra.	88
VI.2. Exploraciones prequirúrgicas	90
VI.3.1. Precisión de la implantación de electrodos en el punto de entrada.....	95
VI.3.2. Precisión de la implantación de la punta del electrodo.	99
VI.4. Cirugía.....	102
VI.4.1. Hallazgos de la cirugía	102
VI.4.2. Resultados de la cirugía.....	103
VI.4.3. Factores asociados con los resultados de la cirugía	107
VI.5. Complicaciones de la implantación de electrodos y de la cirugía.....	113
VI.5.1. Complicaciones derivadas del estudio invasivo con electrodos intracraneales	113
VI.5.2. Las complicaciones derivadas de la craneotomía para la resección de la zona epileptógena:	114
VI.6. Déficit neurológico postquirúrgico	114
VII. DISCUSIÓN.....	133
VII.2. Exploraciones Prequirúrgicas:	136
VII.2.1. Registro con video EEG (VEEG):	136
VII.3. Implantación de electrodos:	142

VII. 4. Precisión de implantación de los electrodos profundos.....	144
VII. 5. Resultados de la cirugía	149
VII. 6. El papel de la Resección Completa.....	152
VII. 7. La relación con la Anatomía Patológica	158
VII. 8. Relación con el Volumen de la Resección Quirúrgica.	161
VII. 9 Reducción de fármacos antiepilépticos.....	161
VII. 10. Complicaciones.....	163
VII. 10. 1. Complicaciones derivadas de los electrodos intracraneales.	163
VII. 10. 2 Complicaciones derivadas de la cirugía.....	164
VII. 11. Limitaciones.....	165
VIII. CONCLUSIONES.....	168
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	171

GLOSARIO DE TÉRMINOS

DCF: Displasia cortical focal.

DE: Desviación estándar.

DNT: Tumor neuroepitelial desembrioplásico.

DTI: Tractografía mediante tensor de difusión.

ECoG: Electrocorticografía.

EEG: Electroencefalograma.

E.P.: Electrodo profundo

ETM: Esclerosis temporal mesial.

ELT: Epilepsia del lóbulo temporal

FAE: Fármaco antiepiléptico.

FDG: Desoxi-glucosa marcada con flúor, 18F-FDG.

FLAIR: *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*

FR: Farmacorresistente.

HIUNJ: Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

ILAE: International League Against Epilepsy.

IR: Inversion Recovery.

MDC: Malformación del desarrollo cortical.

MLDC: Malformaciones leves del desarrollo cortical.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

P25: Percentil 25.

P75: Percentil 75.

PET: Tomografía por emisión de positrones (en sus siglas en inglés).

RM: Resonancia magnética.

SB: Sustancia blanca.

SEEG: Estereoencefalografía.

SG: Sustancia gris.

SPECT: Tomografía con emisión de fotón único.

TAC: Tomografía axial computerizada.

ETM: esclerosis del lóbulo temporal.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VEEG: Vídeo electroencefalograma.

ZDF: Zona de déficit funcional.

ZE: Zona epileptógena.

ZI: Zona irritativa.

ZII: Zona de inicio ictal.

ZS: Zona sintomatogénica.

RESUMEN

Antecedentes. La epilepsia en la edad pediátrica es un problema clínico frecuente que produce un importante deterioro en la salud y en la calidad de vida del paciente, con alto impacto en el entorno familiar y con alto consumo de recursos sociales y sanitarios. La prevalencia de la epilepsia ajustada por edad en los países desarrollados es de 4 a 8 por 1.000 habitantes, con una incidencia acumulada a los 20 años de edad del 1% de la población. Aproximadamente el 20% de los pacientes epilépticos, presentan epilepsia farmacorresistente. Una causa frecuente de epilepsia farmacorresistente es la displasia cortical focal (DCF), padeciéndola el 76% de los pacientes con DCF. En estos casos, está indicado el tratamiento quirúrgico mediante la resección de la DCF. La localización precisa de la zona epileptógena en las DCF, incluso con las técnicas de imagen disponibles, no suele ser precisa, especialmente en las DFC extratemporales. Los electrodos intracraneales mejoran la precisión de la localización y extensión de la DFC extratemporal, logrando mejores resultados quirúrgicos.

Objetivos. Objetivo principal: Analizar los resultados y eficacia de la cirugía en pacientes estudiados con electrodos intracraneales en la epilepsia refractaria debida a displasias corticales focales extratemporales en menores de 18 años.

Objetivos secundarios: 1) Valorar la precisión del método de implantación de electrodos profundos con el neuronavegador y la VarioGuide®; 2) Determinar si existe una asociación entre la anatomía patológica, el volumen de tejido resecado y el grado de resección de la displasia y los resultados quirúrgicos; 3) Describir las complicaciones de la técnica de implantación de los electrodos intracraneales y de la cirugía.

Metodología. Diseño: La presente tesis es un estudio observacional de una cohorte retrospectiva de pacientes menores de 18 años de edad con epilepsia refractaria secundaria a DCF extratemporal estudiados con electrodos intracraneales, intervenidos con resección quirúrgica de la displasia y seguidos al menos 24 meses. **Ámbito:** Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (HIUNJ). Tener menos de 18 años en el momento de la cirugía. **Intervención:** Aplicación del protocolo de cirugía del HIUNJ que consta de 4 fases. Fase I: Historia clínica, exploración neurológica, y exploración con resonancia magnética (RM) de 1,5 Teslas. Fase II: Video-electroencefalograma (VEEG), neuroimagen estructural con RM de 3 teslas y Tractografía en los casos

indicados, neuroimagen funcional con la tomografía por emisión de positrones (PET), RM funcional, y valoración neuropsicológica. Fase III: Evaluación EEG-intracraneal con electrodos intracraneales subdurales o profundos guiados con la VarioGuide®. FASE IV: Cirugía con resección a medida. **Variables:** Variables de resultado: resección (complete/incompleta) evaluada con RM a los 12 meses de la cirugía, estadio Engel a los 24 meses, y número de fármacos antiepilépticos (FAE) en cada visita. Otras variables: sociodemográficas, características de la epilepsia, Video-electroencefalograma (VEEG), localización de la lesión, precisión en la implantación del electrodo (distancia euclidiana entre el punto planificado y el punto de ubicación real), anatomía patológica de la lesión, volumen resecado, complicaciones, y déficit neurológico. **Análisis estadístico:** Análisis descriptivo de todas las variables (media, desviación estándar, mediana, y rango intercuartílico para las variables continuas; y proporciones para las variables categóricas). Análisis de asociaciones entre las variables de resultado y las variables relevantes categorizadas (test exacto e Fisher). Análisis de concordancia entre localización según VEEG crítico e intercrítico (kappa de Cohen).

Resultados. Se incluyeron 30 pacientes (15 niños y 15 niñas) intervenidos entre el año 2008 y 2014 con una edad media de $10,2 \pm$ desviación estándar (DE) 5,0 años. Presentaban una mediana de 135 crisis/mes (percentil 25-75: 60-300) y tomaban una mediana de 3 (p25-75: 2-4) fármacos antiepilépticos diarios. La localización de la displasia fue frontal en 12 (40,0%) casos, rolándica en 7 (23,3%), parietal en 3 (10,0%), parieto-occipital en 2 (6,7%) y occipital en 6 (20,0%). La PET fue normal en 2 casos (6,7%). La localización según VEEG crítico e intercrítico coincidió en 25 pacientes (Kappa: 0,78; $p < 0,001$). En todos los pacientes se implantaron electrodos intracraneales, se implantaron electrodos subdurales en 24 pacientes y electrodos profundos en 24 pacientes (entre 3 y 9 electrodos por paciente). Medido como distancia euclidiana, el error en la ubicación del electrodo profundo en el punto de entrada fue de $3,15 \pm 1,69$ mm y en la punta fue de $2,55 \pm 1,43$ mm. Se extirpó una mediana de 50 (p25-75: 35-85) cc de tejido cerebral. La anatomía patológica de la displasia fue tipo IA en 4 (13,3%) pacientes, IB en 8 (26,7%), IIA en 8 (26,7%), y IIB en 10 (33,3%) pacientes. En el control con RM realizado al año de la cirugía, la resección fue completa en 24 (80%) pacientes e incompleta en 6 (20%). El consumo medio de fármacos antiepilépticos antes de la cirugía disminuyó de 2,9 a 1,2 a los 24 meses de la cirugía ($p < 0,0001$). A los 24 meses de la cirugía, se encontraban en el estadio I de Engel 24 (80%) pacientes, en

estadio II 2 (6,7%), en estadio III 4 (13,3%), y ningún paciente estaba en estadio IV. La resección fue completa en el 58,3% de las displasias tipo I, y en el 94,4% en las displasias tipo II ($p=0,026$). La probabilidad de encontrarse en el estadio I de Engel se asoció con el volumen resecado (<100 cc: 76,7%; >100 cc: 33,3%; $p=0,037$), la anatomía patológica de la displasia (tipo I: 58,3%; tipo II: 94,4%; $p=0,26$), y con el hecho de que la resección hubiese sido completa (resección completa: 91,7%; resección incompleta: 33,3%; $p=0,007$). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los resultados quirúrgicos y la localización de la lesión, los hallazgos de la RM prequirúrgica, y haber recibido cirugía previa para la epilepsia. Como complicaciones, en la implantación de electrodos, se produjo hematoma subdural en un paciente, edema cerebral en 4 pacientes y rotura de electrodos en 1 paciente. En la cirugía, las complicaciones fueron una infección en herida quirúrgica superficial y profunda, un hematoma epidural, y reapertura de la herida quirúrgica en un paciente. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente. No hubo mortalidad en los pacientes operados.

Conclusiones. En la población pediátrica con epilepsia refractaria debida a DCF extratemporal, los electrodos intracraneales son determinantes para localizar la zona epileptógena, mapear zonas elocuentes y conseguir mejores resultados quirúrgicos. La implantación de los electrodos profundos con la VarioGuide® de Brain Lab presenta una buena precisión, similar a otras técnicas de implantación y pocas complicaciones. En esta serie, los resultados de la cirugía con electrodos intracraneales son mejores que las series publicadas sin electrodos, logrando que el 80% de los pacientes estén libres de crisis a los 24 meses de la cirugía. Los resultados quirúrgicos favorables se asocian con el menor volumen de tejido displásico resecado, con la anatomía patológica tipo II, y con la resección completa de la displasia.

SUMMARY

About 20% of the patients with epilepsy are medical resistant. One of the most frequent causes of this situation is the Focal Cortical Dysplasia (FCD). Focal cortical dysplasias are highly epileptogenic lesions associated with complex electro-physiologic and functional relationships. These relationships are linked to widespread cortical networks subserving eloquent functions, particularly language and motor ability. In these cases, the resection of the epileptic zone is recommended.

Main objective: Describe the results of the epilepsy surgery with depth electrodes for patients with medical refractory epilepsy. 1) Determine the relation between the pathological anatomy dysplasia and the result of the epilepsy surgery in pediatric patients with extratemporal FCD. 2) Define the accuracy of the depth electrodes implantation method using the neuronavigation and the VarioGuide® system. 3) Evaluate the complications of the surgery.

Material and Methods:

Our studio is based on a series of thirty pediatric patients with medical secondary refractory epilepsy, extratemporal FCD, who underwent epilepsy surgery with depth electrodes and were monitoring for 24 months.

The suspected cortical epileptogenic zone including the site of the MR and Positron emission tomography (PET) abnormality and adjacent functional cortex was covered with subdural, depth or a combination of subdural and depth electrodes.

The region of cortex underlying the electrodes that showed the earliest ictal electroencephalographic onset, the patient's ictal symptomatology, and the results of extraoperative cortical stimulation studies were used to determine the removal epileptogenic region. These data, combined with the location of the abnormality on MR images, guided the extent of resection.

Variables:

Result variables: resection (complete/incomplete) assess with MR 12 months after the surgery, Engel stadium after 24 months and number of antileptic medicine in every exam. Other variables: social demographic, epilepsy characteristics, VEEG, lesion location/define the cortical region of the onset, accuracy of the depth electrodes

implantation procedure (Euclidean distance between the target point and the real one), pathologic anatomy of the lesion, the volume of the resection and the complications.

Results:

Our patient series consisted of 30 children (15 males and 15 females, median age 10.2 yrs. SD 5,0 years) that were operated between 2008 and 2014 for medically refractory epilepsy at Niño Jesus Children's Hospital, Madrid, Spain.

The location of the dysplasia was frontal in 12 patients (40,0%), rolandic in 7 (23,3%), parietal in 3 (10,0%), parieto-occipital in 2 (6,7%) and occipital in 6 (20,0%). The PET was normal in 2 cases (6,7%).

The histology of the dysplasia was type IA in 4 (13,3%) patients, IB in 8(26,7%), IIA in 8 (26,7%) and IIB in 10 patients (33,3%). One year after the surgery, the control with MRI showed that the resection was complete in 24 patients (80%) and incomplete in 6 cases (20%). 24 months after the surgery, 24 patients were in Engel I (80%), 2 in Engel II (6,7%), 4 in Engel III (13,3%) and no patients were in Engel IV.

The procedure was well tolerated in all patients and the main complication was a laminar subdural bleeding without the need of surgical intervention, one electrode has broken and one patient has an infection. There was no mortality

Conclusions.

The goal of the surgery is to remove the epileptogenic zone. When surface electroencephalogram (EEG) and magnetic resonance imaging (MRI) do not provide enough information to correctly recognize the ictal onset zone, invasive techniques such as the use of subdural or depth electrodes would be necessary. This procedure offers three-dimensional information of the seizure activity with a more accurate identification of the epileptic foci.

The results of the surgery were satisfactory: 80% of the patients were seizure free for the 24 following months. These results are linked to the complete resection of the dysplasia, the histology and volume of the resection.

The Varioguide system (Brainlab AG, Feldkirchen, Germany) without a stereotactic halo, is a_FNS with a proximal lockable ring, which has been demonstrated to be safe and accurate in depth electrodes implantation.

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1 EPILEPSIA

El término epilepsia alude a episodios paroxísticos, recurrentes, de origen cerebral, que ocasionan síntomas estereotipados. Se reconocen gran variedad de fenómenos clínicos en la epilepsia (que incluyen convulsiones, automatismos, síntomas psíquicos y desconexión del medio). Una crisis epiléptica es el resultado clínico de una descarga brusca, anormal por su intensidad, de un conjunto de neuronas de la corteza cerebral. En esta definición son importantes varios puntos: a) No toda descarga paroxística del cerebro, aunque sea detectable en electroencefalograma (EEG), es una crisis epiléptica si no tiene traducción clínica; b) Las disfunciones paroxísticas cerebrales cuya base no sea una descarga neuronal hipersincrónica, sino de otro tipo, por ejemplo, una depresión funcional isquémica o anóxica, no deben ser consideradas crisis epilépticas, aunque pueden dar lugar a manifestaciones clínicas parecidas. c) Las descargas hipersincrónicas de otros agregados neuronales fuera de la corteza cerebral, por ejemplo, del tronco cerebral o de la médula, que pueden dar lugar a manifestaciones clínicas paroxísticas como neuralgias, vértigo, mioclonías, ataxia o espasmos musculares, tampoco son crisis epilépticas, aunque respondan a los mismos fármacos [1].

La definición de enfermedad epiléptica aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) exige la repetición crónica de crisis epilépticas. Aunque probablemente subestimada, se acepta una incidencia de 25 a 50 nuevos casos por 100.000 habitantes cada año. La prevalencia estimada en los países occidentales es de 500 a 1.000 enfermos epilépticos por 100.000 habitantes, de los que al menos la mitad están en actividad (considerada como el haber padecido ataques en los 2 años previos) [2]. Para la clasificación en síndromes epilépticos se consideran, tanto las características clínicas de cada caso, como el patrón de recurrencia de las crisis, edad de inicio, signos y síntomas neurológicos asociados, hallazgos neurofisiológicos, antecedentes familiares y pronóstico. La clasificación de los síndromes epilépticos se inicia separando las crisis parciales de las generalizadas y, los casos idiopáticos de los sintomáticos. Las crisis generalizadas son aquellas en las que el primer síntoma apreciable depende de la afección de ambos hemisferios cerebrales, por lo que la pérdida de consciencia ocurre desde el primer instante, la descarga en el EEG es difusa y simétrica en las derivaciones de ambos hemisferios y las manifestaciones motoras, si las hay, afectan a las cuatro

extremidades. Serán parciales (focales o localizadas) cuando la descarga se origina en un área limitada de la corteza cerebral, por lo que sólo se puede recoger en algunas derivaciones del EEG y durante la cual, el paciente experimenta una combinación variada de síntomas y signos motores, sensitivos, sensoriales, psíquicos y vegetativos. De su nivel de consciencia durante la crisis depende que sean parciales simples (se preserva) o complejas (se pierde).

Las epilepsias idiopáticas o primarias son aquellas en las que no puede detectarse lesión neurológica asociada; la influencia genética suele ser mayor y, por lo general, responden mejor al tratamiento médico. En las epilepsias sintomáticas o secundarias la etiología es conocida y demostrable; en general, su pronóstico es peor que el de las idiopáticas. Los casos en los que se asume que la epilepsia es sintomática, pero no se consigue demostrar la etiología, se clasifican como criptogénicas. La categoría de epilepsias criptogénicas es la más artificiosa y la más dependiente de lo potentes que hayan sido los medios de diagnóstico empleados en cada paciente. En los últimos años el estudio prequirúrgico en pacientes con epilepsia con Resonancia Magnética (RM) de 3 teslas permite demostrar lesiones cerebrales en muchos enfermos cuya epilepsia estaba clasificada previamente como criptogénica [3,4].

Las crisis pueden originarse desde cualquier localización en el cerebro, pero típicamente se producen por una descarga neuronal anormal localizada en la sustancia gris cortical y del sistema límbico. Algunas crisis surgen de las regiones subcorticales. El tálamo, los ganglios basales y la fosa posterior (incluido el cerebelo) son estructuras que se han considerado, clásicamente, incapaces de generar convulsiones, pero se interpretaban como neuromoduladores de una crisis de origen cortical o límbico. Las crisis que se originan en las regiones corticales y subcorticales pueden ser detectados en el EEG de superficie, pero el EEG puede ser normal si se origina de estructuras más profundas.

I.2 EPILEPSIA EN EDAD PEDIÁTRICA

La epilepsia es una enfermedad con una alta incidencia en la edad pediátrica, de ahí que algunos autores afirmen que la epilepsia es una enfermedad eminentemente pediátrica. Este hecho viene propiciado por la presencia de etiologías propias de la infancia como las epilepsias de causa genética, metabólicas o estructurales (lesiones de origen perinatal o malformaciones del desarrollo cortical). Además, las crisis en los niños más pequeños difieren significativamente de las de los niños mayores y los adultos. Los niños mayores de seis años tienden a tener convulsiones que son similares a las de los adultos, mientras que los niños más pequeños y los neonatos tienen conductas menos complejas, sobre todo con crisis focales con alteración de la conciencia. Definir la alteración de la conciencia en lactantes y niños pequeños es difícil. Las crisis tónico-clónicas generalizadas y de ausencia típicas son extremadamente infrecuentes en los dos primeros años de vida y raramente se producen en el recién nacido [5].

Los niños con tipos de crisis similares comparten otras características, como la edad de inicio, el nivel de desarrollo motor y cognitivo, y las características del EEG se definen como un síndrome electroclínico o síndrome epiléptico [1,4]. Hay cerca de 30 síndromes epilépticos reconocidos por la International League Against Epilepsy (ILAE), muchos de los cuales tienen un inicio en la infancia o la adolescencia. El diagnóstico del síndrome electroclínico aporta mayor información en cuanto al pronóstico y al tratamiento que el tipo de crisis epiléptica, como en los casos de sospecha de displasia cortical focal.

La prevalencia de la epilepsia en edad pediátrica en los países desarrollados es de 4 a 8 por 1.000 habitantes [6, 7]. Se estima una incidencia acumulada a los 20 años de edad de un 1 por ciento de la población. La incidencia es máxima en el primer año de vida, luego desciende progresivamente. La incidencia en los países desarrollados es mayor en los primeros meses de vida, sobre todo en el período postnatal inmediato, cae significativamente después del primer año de vida, es estable durante la primera década, y luego cae de nuevo en la adolescencia. Del 2 a 5 por ciento de toda la población infantil tendrá convulsiones febriles y dentro de este grupo un 3-6% desarrollarán más tarde una epilepsia. Otras crisis epilépticas provocadas se presentarán entre el 0,5-1% de los niños y adolescentes (más en periodo neonatal) con un riesgo mayor de desarrollar epilepsia posteriormente [3].

Prácticamente cualquier lesión en el SNC puede causar una crisis epiléptica. Según un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos, la mayoría de los pacientes epilépticos se clasificó como idiopático/criptogénico (es decir, presume etiologías genéticas o desconocidas), seguido por epilepsias secundarias originadas por causas vasculares, traumáticas, mal formaciones del desarrollo cortical, infecciosas, neoplásicas, y degenerativas [8]. En el grupo de menores de 14 años, una alteración en el neurodesarrollo fue la etiología más frecuente. Los datos para la mayoría de estos estudios se recogieron antes de la llegada de técnicas de neuroimagen de alta definición y la genética molecular y, es muy probable, que las epilepsias de causa criptogénica reduzcan su porcentaje en el futuro, por el aumento del diagnóstico de las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) que no pasarán desapercibidas

I.3 EPILEPSIA REFRACTARIA EN LA INFANCIA

No existe una definición consensuada de la epilepsia refractaria por la falta de un acuerdo unánime sobre los criterios que debe cumplir una epilepsia para considerarla resistente a fármacos. La epilepsia refractaria o fármaco-resistente (FR) puede definirse como aquella condición tratada con al menos tres fármacos anticonvulsivantes adecuados al tipo de epilepsia, a dosis máximas tolerables y, por lo menos, durante un año [9, 10, 11].

Aproximadamente, el 20% de todos los pacientes epilépticos, son farmacorresistentes [12]. La farmacorresistencia supone un importante problema para el paciente, que incluye persistencia de las crisis, morbilidad derivada de la epilepsia y de la medicación, aislamiento social, desempleo y disminución de la calidad de vida, así como un importante coste sanitario, que se deriva del uso de nuevos y múltiples medicamentos y de una mayor necesidad de atención sanitaria [13].

El diagnóstico de epilepsia farmacorresistente continúa siendo personalizado. No depende solamente de la permanencia de las crisis, sino de la repercusión que tienen éstas en el paciente y de la historia terapéutica que ha seguido. Además, las estrategias terapéuticas dependen tanto de las características de cada caso, que no se han podido instaurar algoritmos de actuación en el tratamiento médico de la epilepsia. Sin embargo, se dispone de información que puede orientar sobre el pronóstico de muchos pacientes. Este será peor si están presentes factores como una alta frecuencia de crisis (semanales o diarias), el inicio temprano de las crisis y el status epiléptico infantil.

Antes de definir un caso de fármaco-resistencia, deben considerarse otros factores que pueden llevar a engaño, como el incumplimiento terapéutico que puede llevar al neurólogo a considerar erróneamente que ha llegado a dosis altas. No siempre es posible detectarlo, pues no se dispone de forma sistemática de niveles séricos de varios fármacos antiepilépticos (FAE). Otro aspecto a tener en cuenta son las crisis cerebrales no epilépticas y las crisis psicógenas que pueden llevar a error, más aún si se considera que alrededor del 10 % de los pacientes epilépticos también presentan estas últimas [14].

El criterio de farmacoresistencia también puede variar en función de la posibilidad de cirugía: cuanto mejores sean los resultados de ésta y menores sus riesgos, menos debe forzarse el tratamiento antiepiléptico antes de considerar el tratamiento quirúrgico. Por el contrario, hay situaciones como, por ejemplo, las enfermedades metabólicas y degenerativas, que cursan con crisis de severidad creciente y no se incluyen en principio entre las quirúrgicas. La epilepsia farmacoresistente supone un problema clínico de primera magnitud por su repercusión sobre el paciente, su familia y entorno social y, por sus costes sanitarios. La epilepsia farmacoresistente es objeto de numerosas revisiones sobre su evaluación, naturaleza, y factores contribuyentes.

Diversos estudios sugieren que el 50% de los pacientes con epilepsia parcial pueden responder al primer antiepiléptico en monoterapia y el 30% al segundo antiepiléptico en monoterapia, pero menos del 5% responderá a un tercer antiepiléptico [9].

Se considera como epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico aquella epilepsia diagnosticada correctamente que presenta un control insatisfactorio de las crisis (con impacto sobre la calidad de vida del paciente) con la utilización de fármacos antiepilépticos (FAEs), tanto en monoterapia como en las combinaciones razonablemente posibles, y en dosis máximas que no ocasionen efectos secundarios incapacitantes, y durante un tiempo suficiente para asegurar su ineficacia [11].

En la actualidad se conoce que las displasias corticales focales (DCF) son las MDC que, con más frecuencia, se acompañan de epilepsias rebeldes al tratamiento en la edad pediátrica y, por tanto, la presencia de crisis epilépticas refractarias a toda terapéutica antiepiléptica utilizada habitualmente, es la manifestación clínica más importante en las displasias corticales focales.

I.4 DISPLASIA CORTICAL FOCAL

La displasia cortical focal (DCF) corresponde a un grupo heterogéneo de malformación del desarrollo cortical (MDC), secundaria a una lesión durante los períodos embrionarios de proliferación u organización cortical. Aunque su etiología no se encuentra completamente dilucidada, estas lesiones se caracterizan por la presencia de neuronas y células gliales anormales en una región de la corteza cerebral [15].

El término DCF fue inicialmente utilizado por Taylor y Falconer en 1971 para describir anomalías focales de la estructura cortical con alteraciones de la laminación, neuronas dismórficas y células balonadas, en enfermos con epilepsia fármacorresistente [16]. La DCF es la malformación del desarrollo cortical que más frecuentemente se encuentra en las epilepsias fármacorresistentes en la infancia [17]. Clínicamente se caracteriza por producir crisis epilépticas que generalmente son resistentes al tratamiento farmacológico y, las manifestaciones de las crisis reflejan, con bastante exactitud, la zona anatómica afectada. Las crisis suelen ser focales motoras, parciales complejas y con generalización secundaria. Son mucho más frecuentes en la infancia y en la adolescencia, que en la edad adulta y suelen acompañarse de un retraso en el desarrollo psicomotor en la mayoría de los casos, causado por la persistencia de las manifestaciones críticas. [18]. La localización más frecuente de las DCF en niños es extratemporal, en aproximadamente 80% de los casos, afectando más a la región frontal y perirrolándica. Su incidencia llega a ser tan alta en la infancia, que se sitúa entre el 14 y el 26% de los enfermos pediátricos tratados por epilepsia farmacorresistente. Se estima que un 76% de los pacientes con DCF sufren de epilepsia refractaria, mientras que, en un 25% de los pacientes con crisis epilépticas parciales, se ha identificado una DCF como la causa subyacente [19]. Kabat y Król (2012) señalan que la displasia cortical focal es la primera causa de epilepsia refractaria en niños y la segunda en adultos [20].

Los mecanismos fisiopatológicos por cuales las displasias generan epilepsias no son claros, sin embargo, el tejido displásico tendría una epileptogenicidad intrínseca [21].

Histológicamente, las alteraciones descritas en las displasias corticales abarcan desde alteraciones mínimas, como la presencia de neuronas en la primera capa de la corteza cerebral, hasta alteraciones severas de la organización cortical con presencia de neuronas ectópicas, células anormales y gliosis.

Las DFCs pueden presentar las siguientes alteraciones celulares:

- a. Células normales heterotópicas: En los casos más leves del espectro de las displasias corticales se pueden encontrar neuronas mal posicionadas dentro de la corteza cerebral, pero por fuera de la capa cortical que le corresponde; o neuronas heterotópicas a nivel de la sustancia blanca, como único hallazgo histopatológico.
- b. Neuronas gigantes: Células de morfología piramidal, anormalmente grandes, generalmente de mayor tamaño que las neuronas piramidales de la capa V, pero localizadas fuera de ésta.
- c. Células inmaduras o indiferenciadas: Corresponden a células pequeñas, redondas u ovales, con un núcleo grande y halo citoplasmático fino, que se hallan dispersas o agrupadas en el espesor de la corteza cerebral. Estas células no se encuentran en la corteza cerebral de adultos normales y han sido identificadas como neuronas inmaduras.
- d. Neuronas dismórficas: Corresponden a neuronas de morfología piramidal bizarra y tamaño anormal. Su orientación en el espesor de la corteza cerebral se encuentra alterada, ya que no siguen el eje perpendicular a la superficie cortical.
- e. Células balonadas: Las células balonadas corresponden a células grandes, redondeadas, de citoplasma claro y con una membrana celular mal definida. Presentan uno o más núcleos excéntricos y muestran características inmunológicas tanto de neuronas, como de células gliales, por lo que son células en un estado muy inmaduro de diferenciación. Estas células se encuentran frecuentemente agrupadas a nivel de la unión de la sustancia gris-sustancia blanca.

- f. Proliferación astrogliar: Los pacientes con epilepsia tienen un grado variable de gliosis localizada en la sustancia blanca. La presencia de gliosis en el espesor del tejido displásico puede explicar la alteración de la señal en las imágenes ponderadas en T2 o en secuencia Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR). La extensión de los cambios glióticos parece no relacionarse con la alteración de la laminación o la presencia de las células anormales [22].

Histológicamente, los hallazgos más frecuentes en las DCF son la desorganización de la arquitectura del córtex (dislaminación) en 92%, el aumento de neuronas de la capa molecular en 62%, el aumento de tamaño de algunas neuronas (citomegalia) en 62%, seguido de la presencia de neuronas displásicas y de células balonadas en 37%, siendo otros hallazgos mucho menos frecuentes. Puede establecerse una gradación según la severidad de las alteraciones: el grado más leve sería la displasia arquitectural, en el que solamente habría alteración en la laminación; un grado más avanzado sería la displasia citoarquitectural, que añadiría la presencia de citomegalia y, el grado más severo, sería la displasia con neuronas displásicas con o sin células balonadas [23]

La presencia de células balonadas en capas profundas de corteza y sustancia blanca explicaría la hiperintensidad y la falta de límites en la unión entre sustancia gris y blanca en la RM. Aún no se ha establecido si estos cambios subcorticales ocurren en forma primaria o secundaria a las crisis repetidas. Sin embargo, concluyen que los hallazgos neuroradiológicos no son estables y se ven modificados con el desarrollo en los niños, por el curso clínico y la frecuencia de las crisis. [24]

Desde el punto de vista clínico, cuando la DCF se manifiesta como epilepsia, ésta cursa con crisis refractarias al tratamiento médico, de tipo focal, como crisis focales simples, complejas o crisis del área suplementaria, con generalización frecuente y comienzo en la primera década de la vida, en niños con desarrollo psicomotor previo normal.

En pacientes con epilepsia de larga evolución y tratados con numerosos fármacos antiepilépticos, pueden existir distintos grados de deterioro neuropsicológico. [25]

Las anomalías electroencefalográficas que se originan en el tejido displásico en sí mismo pueden ser distinguidas de anomalías causadas por los tumores cerebrales. Su reconocimiento tiene una significación práctica considerable. Palmieri reportó que, no sólo la resección de la lesión visible es necesaria para obtener buenos resultados, sino también la resección adicional del área que genera descargas epileptiformes [26].

Algunas características generales de las DCF como etiología de epilepsia refractaria son las siguientes:

- Inicio precoz de las crisis, en la inmensa mayoría de los pacientes en la edad pediátrica y, en muchos casos, en los primeros meses o años de vida.
- Frecuente asociación a déficit mental, en muchas ocasiones relacionado con la propia epilepsia.
- Tendencia a presentar una alta frecuencia de crisis y alta refractariedad, con riesgo de desarrollo de status epilépticos.
- Posibilidad de que estas lesiones se localicen en cualquier área cortical, con una extensión y distribución topográfica muy variable y, a menudo, implicando regiones corticales que contienen funciones neurológicas imprescindibles.
- Dificultad que pueden presentar para ser identificadas en la resonancia magnética (RM). Entre un 20-40% de DCF pueden no detectarse o no definirse adecuadamente con las técnicas de diagnóstico por imagen habituales, sobre todo, durante el período de mielinización cerebral, hasta el tercer año de vida [27, 28].

La corteza displásica puede ser funcional desde el punto de vista neurológico; o la función neurológica puede estar desplazada, fuera de la localización anatómica esperada, en relación con fenómenos de reorganización cortical. La alta epileptogenicidad de las DCF se relaciona con la existencia de redes epileptógenas y circuitos neuronales aberrantes intracorticales y corticosubcorticales [29, 30]. El inicio precoz de la epilepsia puede condicionar el desarrollo de síndromes epilépticos dependientes de la edad con expresión generalizada, que dificulta la identificación de la zona epileptogénica focal. Todos los factores anteriormente mencionados condicionan que, en muchos de estos pacientes, sea necesario realizar estudios multimodales prequirúrgicos complejos.

I.5. ETIOLOGÍA DE LA DISPLASIA CORTICAL FOCAL

El origen de las DCF se encuentra en las posibles anomalías acontecidas durante las distintas fases del desarrollo de la corteza cerebral. Se conocen al menos tres importantes mecanismos de producción de las DCF que van a provocar una serie de alteraciones difusas y focales, que se producen como consecuencia de lesiones producidas durante las distintas etapas de su desarrollo: anomalías de la proliferación glial y neuronal, anomalías de diferenciación, anomalías de la migración neuroblástica y anomalías de la organización cortical. Este tipo de anomalías pueden estar provocadas por diferentes factores, entre los que se encuentran ciertas alteraciones genéticas, acciones tóxicas y trastornos vasculares. A su vez, estas alteraciones pueden actuar durante el período gestacional, cercano al parto o incluso, con menos frecuencia, durante el período posnatal. Más complicado aún si tenemos en cuenta que, estas entidades pueden tener una patogenia diferente, pero también una diferente influencia desde el punto de vista genético o medioambiental, así como un cuadro clínico diferente, todo lo cual impacta sobre sus cuadros característicos. Desde el punto de vista histológico, se caracterizan por exhibir un espectro de alteraciones histopatológicas de diferente expresión según el momento del desarrollo cortical en que ocurran [31].

Para definir la patogénesis de la DCF, hay que dar respuesta al interrogante

¿Cómo se derivan las neuronas displásicas, neuronas en balón y neuronas heterotópicas de una célula progenitor durante el desarrollo cortical ?

Una hipótesis menciona que estas células se derivan de una célula neuronal progenitor anormal, que se origina por una mutación génica somática [31].

La segunda hipótesis menciona que las neuronas displásicas, neuronas en balón y neuronas heterotópicas derivan de células progenitoras sanas múltiples, que durante el proceso de regulación de la proliferación hayan sufrido disrupciones: efecto de la hipoxia, infección viral, lesión traumática o tóxica al cerebro in-útero [32].

Estas alteraciones se atribuyen principalmente al tiempo en el cual el defecto se hizo manifiesto durante el proceso de formación cortical, durante el proceso de proliferación, diferenciación o migración neuronal. Algunos estudios recientes han añadido además alteraciones de la sinaptogénesis, con afectación de las sinapsis inhibitorias, lo cual le confiere el estado de hiperexcitabilidad propio de la displasia cortical focal [33].

En un trabajo experimental, con idea de examinar la función de las células de la zona subventricular de las displasias corticales, se estableció un seguimiento mediante un rastreo neuronal. El ibotenate, que es un agonista de los receptores de glutamato, inyectado en determinadas zonas del cerebro, está demostrado que produce lesiones excitotóxicas que imitan a la microgiria y a la heterotopía. La sustancia se inyectó en 72 hámsters recién nacidos, analizándose con posterioridad la lesión cortical y las células apoptóticas, concluyendo que la zona subventricular desempeña un importante papel en la formación de las displasias corticales, tras producirse una lesión excitatoria [34].

I.6 CLASIFICACIÓN DE LAS DISPLASIAS CORTICALES FOCALES

La DCF fue descrita como entidad neuropatológica por Taylor en 1971 en 10 pacientes con epilepsia refractaria en los que se realizó una resección cortical [16]. En el 70% de los pacientes en el estudio microscópico se observó una desorganización cortical con neuronas grandes deformadas y, en el 50% de los pacientes, células inmaduras de gran citoplasma que denominaron “balloon cells” (células balonadas o células en balón) considerando que se trataba de una alteración focal del desarrollo cortical.

Posteriormente Barkovich en 1996 establece una clasificación basada en criterios embriológicos y de imagen, distinguiendo 3 grupos principales según la fase del desarrollo en que tiene lugar la alteración [35]:

1. Alteraciones de la proliferación: se manifiestan por una disminución de la proliferación (microlisencefalia), por un aumento de la proliferación celular (hemimegalencefalia) o por una proliferación anormal (displasia cortical focal tipo II)
2. Alteraciones de migración: Las alteraciones de la migración pueden producir una disminución de la migración (lisencefalia), una detención precoz de la migración con neuronas mal posicionadas a nivel periventricular o en la sustancia blanca (heterotopía periventricular o en banda) o, en una sobremigración (distrofia muscular congénita).
3. Alteraciones de la organización: En esta fase, las alteraciones de la organización producen trastornos de la estructura de la corteza como la polimicrogiria, esquizencefalia o displasias corticales focales tipo I.

El término “displasia cortical” ha sido empleado con cierta ambigüedad desde la descripción de Taylor y, dependiendo de los autores, podía incluir cualquier tipo de mal formación del desarrollo cortical (MDC) [36]. Una de las primeras clasificaciones de las DCF dentro del grupo de las MDC fue propuesta por Mischel en base a criterios histológicos procedentes de hallazgos quirúrgicos en una serie pediátrica de 77 casos [37].

Posteriormente por la dificultad para correlacionar los hallazgos histológicos con la clínica, con los hallazgos electroencefalográficos y con las imágenes en la RM, han hecho proliferar una serie de clasificaciones para comparar estos hallazgos, con los resultados de la cirugía y el pronóstico posterior. Debido a esto, se han propuesto numerosas clasificaciones basadas tanto en alteraciones histopatológicas, como clínicas, embriológicas y genéticas. Con el fin de llegar a un consenso, un grupo de epileptólogos y neuropatólogos, liderados por el neurólogo Andre Palmi en el año 2004, proponen una clasificación que considera diferentes subtipos histológicos en tipo I y tipo II, correlacionando con las manifestaciones clínicas, alteraciones radiológicas y en el electroencefalograma y el pronóstico postquirúrgico. [38](Figura 1)

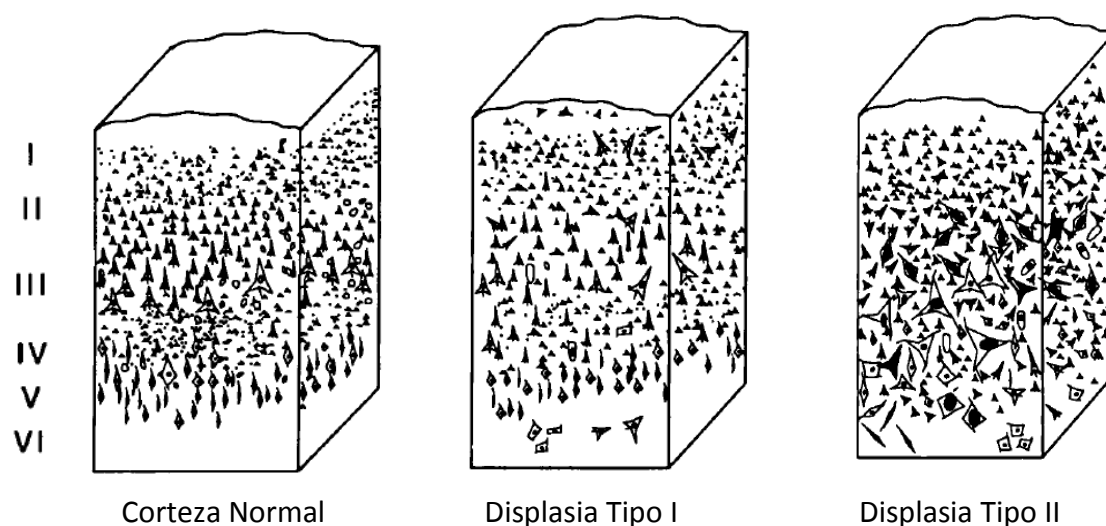


Figura 1: Dibujo representativo de la Clasificación de las DCF (Palmini 2004 [38]).

Debido a algunas divergencias en esta clasificación por distintos autores, posteriormente, en el año 2011, se ha consensado una nueva clasificación de las DCF, reconocida por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), en la que se han añadido a las displasias tipo I y tipo II, las displasias asociadas a otras patologías, denominadas actualmente DCF tipo III y se han redefinido las características histológicas de las DCF tipo I. En el momento actual esta última es la clasificación más empleada por neuropatólogos y se espera que la aplicación de esta clasificación, contribuya a la identificación de entidades o síndromes anatomoelectroclínicos distintivos de las DCF y facilite el avance de la resolución de muchas incógnitas, todavía no resueltas, relacionadas con su etiología, fisiopatogenia y fisiopatología (Clasificación de Blümcke y col. 2011) [39].

Con esta clasificación las DCF histológicamente se clasifican en DCF tipo I y tipo II y tipo III:

DCF tipo I: Las DCF tipo I se subdividen en tipo IA y IB.

1- Tipo IA: presentan alteraciones de arquitectura aisladas con dislaminación cortical radial. Se entiende como dislaminación radial la organización microcolumnar, especialmente en la capa III y se define la microcolumna como la alineación de más de 8 neuronas en disposición perpendicular a la superficie pial. La interfaz con la sustancia blanca está peor definida debido al aumento de neuronas ectópicas. Pueden encontrarse células anormales, incluyendo neuronas inmaduras de pequeño tamaño, o neuronas piramidales hipertróficas fuera de la capa V.

2- Tipo IB: presentan alteraciones de la arquitectura con dislaminación tangencial y la presencia de células gigantes o inmaduras, pero sin presencia de neuronas dismórficas. Se caracteriza por el fallo en el establecimiento de las distintas capas corticales, que pueden no ser identificables, salvo la capa I, o pueden restringirse a las capas II, IV o ambas. Las ectopias neuronales en el borde cortical son más abundantes, confiriendo mayor borrosidad en la interfaz con la sustancia blanca. Pueden observarse las mismas células anormales que en el tipo Ia, y, además, neuronas normales con desorientación del árbol dendrítico.

- 3- Tipo IC: presentan alteraciones histopatológicas de arquitectura aisladas con dislaminaación cortical radial y tangencial. Las alteraciones histológicas son las mismas que se presentan en el tipo Ib.

Clínicamente, los pacientes pueden desarrollar epilepsia, alteraciones del aprendizaje u otros trastornos cognitivos. Sin embargo, las DCF tipo I pueden ser también clínicamente silentes. En la RM presentan alteraciones leves y, en algunas ocasiones, pueden ser totalmente invisibles en las imágenes de RM. Se localizan más frecuentemente a nivel temporal en pacientes adultos y, frecuentemente, presentan RM negativas.

DCF tipo II: Las displasias tipo II se clasifican en:

- 1- Tipo II A: presentan anormalidad de la arquitectura y neuronas dismórficas, pero sin células balonadas. Se observan neuronas ectópicas en la capa I y en la sustancia blanca lo que puede conferir a la corteza un aspecto engrosado, difícil de delimitar.

- 2- Tipo II B: presentan además anormalidad de la arquitectura y neuronas dismórficas la presencia de células balonadas. Puede encontrarse un espectro de células anormales, de características intermedias, entre las neuronas dismórficas y las células balonadas. Suelen presentar características tanto neuronales como gliales, mientras que las células balonadas suelen presentar características más similares a células gliales.

Las DCF tipo II se caracterizan histológicamente por la presencia de células verdaderamente anormales, groseramente dismórficas y que producen inhibición o excitación de la neurotransmisión por lo que tienen un alto grado de epileptogenicidad intrínseca. Las áreas con características de DCF tipo II se consideran más epileptógenas que las de DCF tipo I [40]. Los pacientes con DCF tipo II se presentan a menor edad con mayor frecuencia de crisis que los pacientes con DCF tipo I, de hecho, se han asociado más a la presencia de epilepsia refractaria. Su etiología se debería a una alteración de la diferenciación, tanto de las neuronas, como de las células gliales, asociada a un trastorno de los eventos migratorios posteriores [41]. Se ha demostrado que las zonas con células balonadas es menos epileptógena que las áreas displásicas adyacentes.

Del punto de vista electroclínicos, las DCF tipo II A, cuando se localizan en zona motora, conservan las funciones motoras en su interior, a diferencia del tipo IIB que con la presencia de células balonadas, no presentan función motora.

Radiologicamente, las displasias tipo II se identifican como lesiones focales en la RM y pueden presentarse como un engrosamiento cortical focal, borrosidad de la unión de la sustancia gris y la sustancia blanca, aumento de la señal de la corteza en imágenes potenciadas en T2 o FLAIR y, señal anormal de la sustancia blanca que se extiende desde la corteza a la superficie ventricular.

DCF tipo III: El tercer grupo (DCF tipo III) comprende las alteraciones de la laminación (similares a las presentes en la DCF tipo I) asociadas a una lesión epileptogénica (lesión principal) y se distinguen cuatro subgrupos dependiendo del tipo de lesión asociada:

- 1- DCF tipo IIIa: dislaminación asociada a ETM (esclerosis temporal mesial).
- 2- DCF tipo IIIb: dislaminación asociada a tumores. Se caracteriza por dislaminación y/o neuronas hipertróficas en la periferia de tumores relacionados con epilepsia, habitualmente DNT (tumor neuroepitelial desembríoplásico) y gangliogliomas. Debe diferenciarse de la infiltración tumoral, pero es importante identificarla, ya que es parte de la Zona epileptógena.
- 3- DCF tipo IIIc: DCF asociada a malformaciones vasculares. Las características son similares a todas las DCF tipo III y suele localizarse en la periferia de la lesión principal. Algunas DCF pueden presentar alteración de los surcos que asocian una vena aumentada de tamaño, que, en la RM, puede simular un angioma venoso. Si en el estudio anatomopatológico no se confirma la existencia de un angioma venoso, la lesión debe considerarse una DCF tipo I o II.
- 4- DCF tipo IIId: DCF asociada a lesiones adquiridas precozmente como trauma, infección, hipoxia, hemorragia, encefalitis o lesiones inflamatorias. Las características son alteraciones de la arquitectura con dislaminación y neuronas hipertróficas adyacentes a la lesión primaria. (Tabla 1)

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LAS DISPLASIAS CORTICALES FOCALES (Blümcke et al. [39])				
DCF tipo I	Tipo IA	Tipo IB		Tipo IC
	Alteración de la laminación cortical radial	Alteración de la laminación cortical tangencial		Alteración de la laminación cortical radial y tangencial
DCF tipo II	Tipo IIA		Tipo IIB	
	Alteración severa de la laminación cortical + neuronas dismórficas		Alteración severa de la laminación cortical + neuronas dismórficas y células balonadas	
DCF tipo III (Asociada a otra lesión)	Tipo IIIA	Tipo IIIB	Tipo IIIC	Tipo IIID
	Alteración de la laminación cortical temporal + esclerosis del hipocampo	Alteración de la laminación cortical adyacente a tumor neuroglial	Alteración de la laminación cortical adyacente a malformación vascular	Alteración de la laminación cortical adyacente a lesión precoz

Tabla 1: Esquema de la Clasificación de las DCF (Blümcke 2011 [39])

I.7 CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

Se entiende por cirugía de la epilepsia toda intervención neuroquirúrgica cuyo objetivo primordial es curar o aliviar la epilepsia, independientemente de que se trate de cirugía de resección, de desconexión o de estimulación y de que exista sustrato lesional de base o no. Obviamente, el nivel de complejidad diagnóstica y quirúrgica variará de unos pacientes a otros, según el tipo de cirugía, ausencia o no de lesión de base y localización de la región epileptógena.

Hasta mediados de los años 80, eran pocos los centros donde se practicaba cirugía de la epilepsia, no obstante, se ha producido en los últimos años, un fuerte incremento del número de centros en el ámbito mundial. A este fenómeno se ha sumado nuestro país y, en la última década, se ha triplicado el número de Unidades de Cirugía de Epilepsia aumentando considerablemente el número de pacientes intervenidos. Si el crecimiento de la cirugía de la epilepsia del adulto ha sido constantemente progresivo a lo largo de las dos últimas décadas, la cirugía de la epilepsia pediátrica se ha transformado en un período muy breve, pasando de ser un proceder relativamente aislado, a una opción terapéutica muy utilizada en varios tipos de epilepsia intratable médicamente.

El desarrollo experimentado por la cirugía de la epilepsia se ha debido, aparte del gran volumen de pacientes farmacorresistentes subsidiarios de cirugía, al avance tecnológico en los sistemas de diagnóstico neurofisiológico y de neuroimagen, que permiten un diagnóstico más preciso y seguro, a la mejoría en medios y técnicas quirúrgicas y anestésicas, que mejoran los resultados y disminuyen la morbilidad quirúrgica; al mejor conocimiento de las bases anatómicas y fisiopatológicas del proceso epiléptico y de la historia natural de determinados síndromes denominados ‘remediables quirúrgicamente’, por su excelente evolución tras la cirugía; al mayor y mejor conocimiento, entre los epileptólogos y pacientes epilépticos, de lo que la cirugía puede aportarles y, por último, a su efectividad evolutivamente favorable y a su excelente relación coste-beneficio [42].

El tratamiento quirúrgico de la epilepsia constituye en la actualidad una modalidad terapéutica efectiva y segura. Los médicos que atienden pacientes epilépticos deben conocer e identificar los candidatos quirúrgicos y ofertarles la cirugía en el momento apropiado, con el objetivo de prevenir las consecuencias negativas de la epilepsia no controlada.

I.8 HISTORIA DE LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

El tratamiento quirúrgico de la epilepsia tiene una larga historia. La trepanación se realizaba en diferentes pueblos prehistóricos y, la cauterización, fue práctica habitual en la Europa medieval, permaneciendo hasta el siglo XIX [43].

Bouchet y Cazauvieilh (1825) describieron por primera vez la asociación entre epilepsia y esclerosis hipocámpica, basándose en el estudio anatomopatológico, disponible entonces, de cerebros de pacientes con “crisis de alienación mental”. Consideraron que las lesiones eran consecuencia y no causa de la epilepsia, término que entonces se utilizaba exclusivamente para las crisis generalizadas; el origen de la epilepsia lo localizaban en el bulbo raquídeo.

A finales del siglo XIX, Hughlings Jackson (1880) reconoció las crisis parciales como epilépticas y asoció las crisis límbicas (que denominó “crisis intelectuales” o “estados de ensoñación”) con lesiones en las estructuras temporales mesiales [44]. Posteriormente los neuropatólogos Sommer (1880) y Brat (1899), sugirieron el posible papel epileptogénico de la esclerosis hipocámpica [45].

En 1886 Víctor Horsley opera el primer paciente con Epilepsia, realizando una resección central en un enfermo portador de una lesión epileptógena postraumática. Posteriormente, interviene quirúrgicamente a 10 enfermos, con resultados alentadores, introduciendo la técnica de la resección subpial [46].

Después de la I Guerra Mundial, Foerster en Alemania, observa un número de enfermos que padecían convulsiones como secuela de heridas por armas de fuego y comienza a tratar las mismas notando, en las muestras operatorias, cicatrices gliales [47].

En 1934, la Fundación Rockefeller financia la creación de dos Institutos para pacientes neurológicos incluyendo el tratamiento quirúrgico de la Epilepsia, uno en Breslau, Alemania, bajo la dirección de Foerster y otro en Montreal, que dirige Penfield. Sin lugar a dudas, Wilber Penfield es el mayor epileptólogo de nuestra era y realiza la primera lobectomía temporal en un paciente epiléptico [48].

En 1937, Berger introduce un elemento fundamental en el estudio de la Epilepsia, el Electroencefalograma (EEG). En 1938, los hermanos Gibbs confeccionan un atlas electroencefalográfico donde relacionan, crisis clínicas, con registros eléctricos característicos y Bailey introduce el EEG intraoperatorio y sugiere operar basados en los hallazgos del mismo, lo que es aceptado rápidamente por otros autores [43].

En 1950, Penfield ya había operado 68 pacientes de epilepsia del lóbulo temporal, de los cuales, un 55% presentaba mejoría de las crisis [49]. Junto a diferentes colaboradores como Jasper, Rasmussen y Feindel confeccionan la mayor parte de los mapeos cerebrales que conocemos. En 1954, publican un libro llamado "Epilepsia y Anatomía Humana del Cerebro Humano", piedra angular del manejo del paciente quirúrgico epiléptico en esa época.

Lo cierto es que, después de la II Guerra Mundial, sólo dos grupos comandan el trabajo quirúrgico en la Epilepsia; el de Penfield en Canada y Falconer en Estados Unidos.

A partir de los años 50, Talairach, en Francia, diseña un marco de Esterotaxia para la colocación de electrodos profundos y la realización de registros electroencefalográficos, casi todas centrados en la Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) [50].

En 1951 Bailey y Gibbs son los primeros cirujanos que llevaron a cabo una lobectomía temporal anterior que incluía estructuras mesiales, guiándose exclusivamente en los hallazgos de EEG. Estas técnicas y los hallazgos anatomopatológicos de las piezas quirúrgicas permitieron observar que la esclerosis hipocámpica se presentaba en un porcentaje importante de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria y que los pacientes en los que se describían estas lesiones, la evolución postquirúrgica era especialmente favorable, lo que modificó la idea original y pasó a considerarse la lesión estructural como causa y no consecuencia de la epilepsia. [43]

En España, en los años 50 en el Hospital Universitario de la Princesa, Sixto Obrador intervino varios pacientes epilépticos, llegando a realizar en 1952 la primera hemisferectomía que se llevó a cabo en España.

La gran "explosión" en la cirugía de la Epilepsia se produce a partir de 1975, momento en el que los avances científicos y técnicos en la comprensión de las crisis, la interpretación, el diagnóstico y en los procederes operatorios propician que se incremente el interés en esta cirugía. En la actualidad existen innumerables centros dedicados a la misma. Los avances más relevantes son, entre otros, la microcirugía, mejoras en las técnicas anestésicas, el Videoelectroencefalograma, la RM, el PET, el SPECT, la Magnetoencefalografía y la monitorización del nivel de anticonvulsivantes en sangre.

Entre 1974 y 1984, en la Clínica Puerta de Hierro en Madrid, se puso en marcha un Programa de Tratamiento Quirúrgico de la Epilepsia, gracias a la coordinación de esfuerzos de los Servicios de Neurocirugía (Dr. G. Bravo) y Neurofisiología (Dr. J. Miravet), siguiendo estrictamente la metodología expuesta por Talairach y Bancaud. En 1987 se funda en el Centro Médico Teknon un programa de cirugía de la epilepsia, dirigido por B. Oliver y A. Russi y Francisco Villarejo, en el ámbito pediátrico, inaugura la unidad de cirugía de epilepsia en el Hospital Niño Jesús de Madrid. Dados los buenos resultados a largo plazo que se obtuvieron en la Clínica Puerta de Hierro, a partir de 1990 se pone en marcha en el Hospital de la Princesa una Unidad de Cirugía de la Epilepsia. Estas dos Unidades pioneras han impulsado el nacimiento y crecimiento de otras unidades análogas en centros públicos y privados, que han hecho posible superar el millar de intervenciones quirúrgicas en España [51].

I.9 CONCEPTOS EN CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA.

Desde un punto de vista teórico podemos diferenciar varias regiones funcionales responsables de los distintos aspectos de la fenomenología de la epilepsia [52].

Zona epileptogénica (ZE):

Es el área cerebral indispensable para la generación de crisis. La clave para el éxito quirúrgico es lograr una correcta definición de la zona epileptógena (ZE), el área de la corteza indispensable para la generación de crisis de epilepsia. Por definición, la remoción total o desconexión de esta área es suficiente y necesaria para que el paciente quede libre de crisis [52]. La zona epileptogénica es la zona donde se generan las crisis antes de la resección quirúrgica. Sin embargo, la ZE no puede ser definida por una sola técnica, sino que está íntimamente relacionada con otras cinco zonas, la zona sintomatogénica, la zona irritativa, la zona de inicio ictal, la lesión epileptógena y la zona de déficit funcional.

En base a investigaciones meticulosas en pacientes epilépticos con electrodos profundos, Tailarach y Bancaud desarrollaron un concepto diferente de región epileptogénica, indicando que puede implicar distintas zonas interconectadas entre sí [50]. Así, el área epileptogénica es una estructura compleja con un área separada que actúa de marcapasos y áreas de relevo esenciales para producir síntomas. Esta definición ha conducido a la práctica de resecciones que, no sólo implican la resección

de las áreas de origen de las crisis, sino que tienen en cuenta las posibles vías de propagación para su desconexión [52].

Zona sintomatogénica (ZS):

La zona sintomatogénica es el área de corteza en la cual se generan los síntomas durante el período ictal (crisis). Puede no existir superposición entre la ZE y la zona sintomatogénica dado que los síntomas pueden aparecer cuando la actividad eléctrica se ha propagado [52].

La precisión con la que podemos localizar la zona sintomática depende de los síntomas ya que, en ocasiones, son sensaciones corporales vagas que tienen poco o ningún valor localizador. Frecuentemente, además, no hay superposición entre la zona epileptógena y la sintomatogénica. Aunque es posible que las crisis se originen de un área elocuente y, por tanto, la zona ictal coincida con la sintomatogénica, la mayoría de los síntomas se ocasionan por propagación, ya que un gran porcentaje de la corteza humana es silente.

Zona irritativa (ZI):

La zona irritativa (ZI) es el área de corteza responsable de la generación de descargas epileptiformes interictales en registros de EEG. La actividad eléctrica en la ZI puede considerarse como un marcapasos. Es posible detectarla por EEG, RM y magnetoencefalografía (MEG). Las descargas interictales habitualmente no producen síntomas, ya que, para ello, es necesaria la presencia de postdescargas con la suficiente intensidad para invadir la zona sintomática. Ocasionalmente, y sólo si se originan en zonas elocuentes, producen manifestaciones clínicas. Esta actividad eléctrica puede propagarse a otras regiones dando origen a las crisis.

Zona de inicio ictal (ZII)

La zona de inicio ictal (ZII) es la región de corteza de donde se originan las crisis. Generalmente, la ZII es una región de la ZI que produce descargas interictales con suficiente intensidad como para provocar las crisis epilépticas y, eventualmente, esta actividad se propaga a otras regiones. Sin embargo, su remoción no garantiza que los pacientes queden libres de crisis, dado que otras zonas pueden tomar el control y recurrir en crisis. En estos casos la ZE es mayor que la ZII.

Zona de Deficit Funcional (ZDF):

La zona de déficit funcional es la región de corteza disfuncional durante el período interictal. La disfuncionalidad puede deberse a lesiones destructivas directas o mediadas por procesos funcionales, como la transmisión sináptica. Estas zonas pueden evaluarse con test neurocognitivos o técnicas de imágenes funcionales como MRI funcional (fMRI) o tomografía por emisión de positrones (PET). (Figura 2)

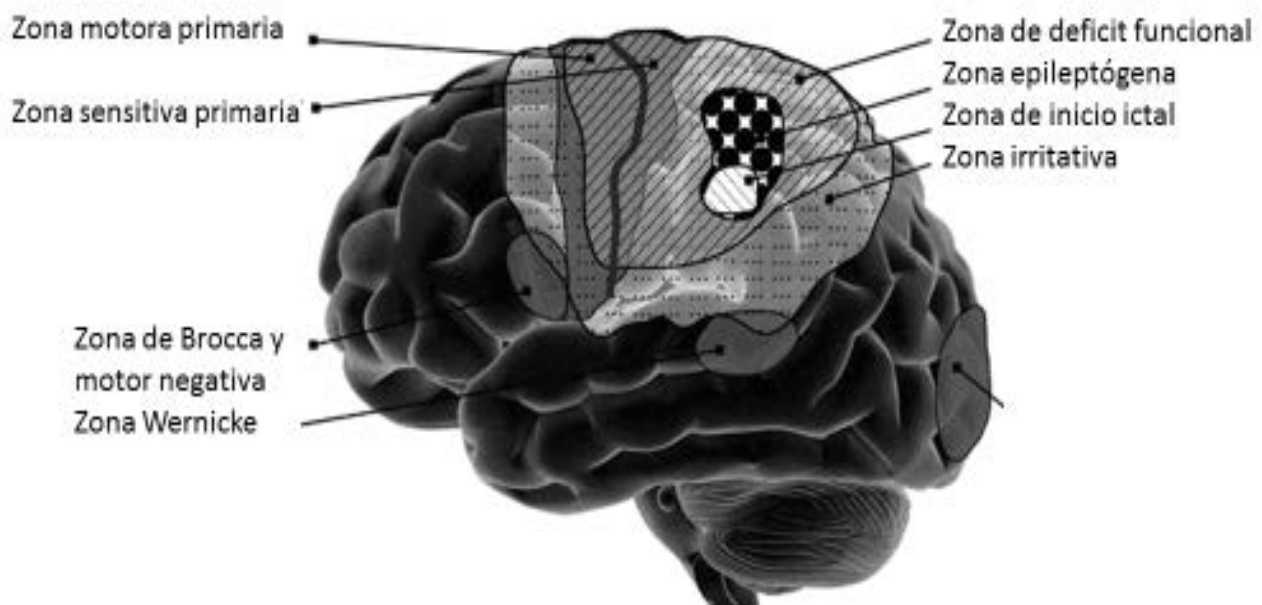


Figura 2: Dibujo esquemático de las Zonas Corticales en Epilepsia

I.10 VALORACIÓN PREQUIRÚRGICA

Los principales objetivos de la evaluación prequirúrgica en la cirugía de la epilepsia son identificar la localización y extensión de la zona epileptógena y valorar el impacto potencial de la cirugía sobre la función neurológica, el rendimiento cognitivo y el estado emocional del paciente. Distintos protocolos han sido descritos en diferentes países e instituciones de todo el mundo. La mayoría son protocolos de la cirugía de la epilepsia muy similares, aunque adaptados a las condiciones particulares de cada institución a la capacidad tecnológica y a la disponibilidad de personal altamente capacitado. Estos protocolos se basan en el grado de acceso a pruebas diagnósticas prequirúrgicas, la experiencia de cada centro y el grado de complejidad diagnóstica requerido ante un paciente determinado.

Las pruebas diagnósticas mínimas que deben realizarse en la evaluación prequirúrgica de la cirugía de la epilepsia son la electroencefalografía de superficie prolongada con registro en video de las crisis (VEEG), una RM preferentemente de alta resolución con estudio dirigido mediante la sospecha diagnóstica, y, una evaluación neuropsicológica completa. El objetivo principal del estudio prequirúrgico consiste en localizar lo más aproximadamente posible la zona epileptógena desencadenante de las crisis, demostrar si existe substrato lesional de base y determinar que la cirugía no causará déficit neurológicos o cognitivos inaceptables. El éxito de la cirugía dependerá de una completa resección (o desconexión) de la Zona Epileptógena. Para ello, es necesario una correcta evaluación semiológica, electroencefalográfica, anatómica, funcional, metabólica y neuropsicológica, definiendo con éstas las zonas de presentación ictal y las áreas elocuentes. En ocasiones, la zona epileptógena puede superponerse con la corteza elocuente, la cual debe ser preservada.

Para la localización de la ZE y de las áreas elocuentes se ha desarrollado un arsenal de herramientas diagnosticas como son: el análisis de la semiología mediante la monitorización VEEG de superficie, la neuroimagen estructural con la RM de alta definición (3 Teslas), la neuroimagen funcional con la RM funcional y la tractografía, la tomografía con emisión de fotón único (SPECT) ictal e interictal, la PET y la MEG. Estas técnicas sirven para identificar las zonas corticales de interés como la ZE, ZI, ZS, ZDF y áreas elocuentes. Ante los limitado resultados de la cirugía de las DCF con respecto a otras patologías, como la patología tumoral, es necesario en algunos casos

estudios invasivos con el empleo de electrodos intracraneales para mejorar el pronóstico postquirúrgico.

I.11 SEMIOLOGÍA DE LAS CRISIS

La semiología de las crisis extratemporales es muy variada y depende fundamentalmente de localización en la cual se origina la crisis.

La epilepsia del lóbulo frontal merece una mención especial, considerando que representa la mayor parte de los casos de epilepsia extratemporal [53]. Los pacientes con crisis del área motora suplementaria presentan posturas tónicas unilaterales o asimétricamente bilaterales asociadas con vocalizaciones, contracciones de los músculos de la cara, alteraciones del lenguaje, muchas veces precedidas de auras sensoriales, automatismos complejos, risa y, en algunos casos, pataleo, alteraciones del lenguaje y movimientos pélvicos [54].

Las crisis de la corteza motora primaria se presentan como crisis parciales simples con movimientos tónicos y clónicos, con preservación de la conciencia. Debido a la rápida diseminación de este tipo de crisis, muchos de estos pacientes experimentan generalización secundaria, alteraciones del lenguaje y posturas distónicas contralaterales [55].

Las crisis frontales mediales, orbitofrontales y de la región frontotemporal se caracterizan por importante agitación motora, automatismos orales y de las cuatro extremidades, síntomas autonómicos, síntomas emocionales, vocalizaciones y, en algunos pacientes, llanto o risa. En otros, las crisis pueden ser muy atípicas y diagnosticadas de manera errónea como eventos no epilépticos [55].

Las crisis de la corteza dorsolateral ocasionan posturas tónicas, movimientos clónicos, con desviación contralateral de la cabeza y ojos. Finalmente, las crisis provenientes del opérculo pueden presentar prominente salivación, deglución, masticación, sensaciones epigástricas diversas, miedo y afasia motora, asociados con movimientos clónicos faciales y alucinaciones gustatorias. Las crisis simples del lóbulo parietal son generalmente sensoriales, manifestadas como parestesias o sensación de electricidad. Éstas pueden quedar limitadas o progresar en forma de marcha jacksoniana. Esto último se debe a su diseminación a la corteza rolándica [56]. Algunos pacientes pueden tener deseo de mover una parte del cuerpo o sentir que ésta se

desplaza. Las zonas más frecuentemente sintomáticas son aquellas que tienen una representación cortical más amplia, por ejemplo, la mano, el miembro superior y la cara. Otros síntomas pueden ser dolor, en forma de disestesia superficial de tipo quemante o de dolor difuso pero intenso, fenómenos visuales, que pueden tomar la forma de alucinaciones estructuradas y, sensación de alargamiento o acortamiento, que corresponde frecuentemente a descargas que afectan al hemisferio no dominante. Se pueden observar también fenómenos negativos, como entumecimiento y sensación de ausencia de una parte o mitad del cuerpo (asomatognosia), particularmente cuando el hemisferio no dominante está afectado. Es importante señalar que las crisis de origen parietal suelen ser particularmente difíciles de localizar clínica y electroencefalográficamente y definir la zona epileptógena.

Las crisis de la corteza occipital se presentan generalmente como crisis parciales simples o compleja o, secundariamente generalizadas. Pueden presentar manifestaciones visuales simples de tipo negativo, como escotomas, hemianopsia o amaurosis; o bien manifestaciones simples de tipo positivo, como flashes o chispas. Los síntomas visuales frecuentemente corresponden en el campo visual a la localización en la corteza occipital donde se desarrolla la descarga. Otros síntomas pueden ser alteraciones en la percepción, como macropsias o micropsias [57]. También pueden presentarse como cambios de localización de los objetos en el plano espacial, cambios en la distancia o distorsión de las imágenes. La descarga puede propagarse hacia los lóbulos temporales o parietales, incluso hasta el lóbulo frontal, presentando, en ese momento, características de las crisis generadas en esos sitios.

I.12 MONITORIZACIÓN CON VIDEO EEG

La monitorización prolongada vídeo-EEG sigue siendo, a pesar de las múltiples tecnologías emergentes, el gold standard para el diagnóstico de epilepsia focal. Esta técnica no invasiva, permite acercarnos a la localización y extensión de las áreas epileptógenas, permitiendo una aproximación de la zona irritativa y zona epileptógena.

La actividad intercrítica obtenida en los registros de rutina, en los registros de sueño o en la monitorización prolongada, nos aproxima a la ubicación de la zona irritativa y epileptógena y orienta hacia posteriores estudios. Sin embargo, la actividad crítica obtenida mediante monitorización prolongada con registro vídeo-EEG

sincronizado es la que nos permite caracterizar el tipo de crisis y excluir posibles pseudocrisis y localizar con bastante aproximación el foco comicial, por ello, es de especial importancia en el estudio del paciente epiléptico candidato a cirugía.

El electroencefalograma de superficie detecta únicamente la desincronización electroencefalográfica de amplias zonas del córtex, con las limitaciones que suponen los artefactos producidos por el hueso, las meninges y el scalp. Entre un 85 y un 100% de pacientes con DCF presentan descargas epileptiformes en el EEG interictal, permitiendo lateralizar hacia un hemisferio o lóbulo, siendo la distribución espacial de las puntas intercríticas, habitualmente, más extensa que las anomalías estructurales [58].

La utilidad fundamental del video-EEG es la identificación de la zona responsable de la generación de las crisis en niños con epilepsias farmacorresistentes secundarias a DCF referidos para valoración de posibilidades de tratamiento quirúrgico de la epilepsia. El video-EEG debe prolongarse el tiempo necesario para registrar varios episodios típicos y todos los episodios que presenta el paciente y, a menudo, es necesario reducir transitoriamente la medicación antiepiléptica con el fin de registrar todos esos episodios. Los datos generados de los estudios vídeo-EEG de superficie y de otras técnicas electrofisiológicas y de neuroimagen son suficientes, en muchos casos de DCF, para aproximarse a la localización de la ZE [58].

El análisis sistematizado de la semiología crítica nos da información sobre la región o regiones corticales que se activan en las crisis (signos localizadores) y el hemisferio en el que ocurren (signos lateralizadores). Esta información se analiza conjuntamente con los resultados de otras exploraciones, fundamentalmente la neuroimagen y la neuropsicología. (Figura 3)

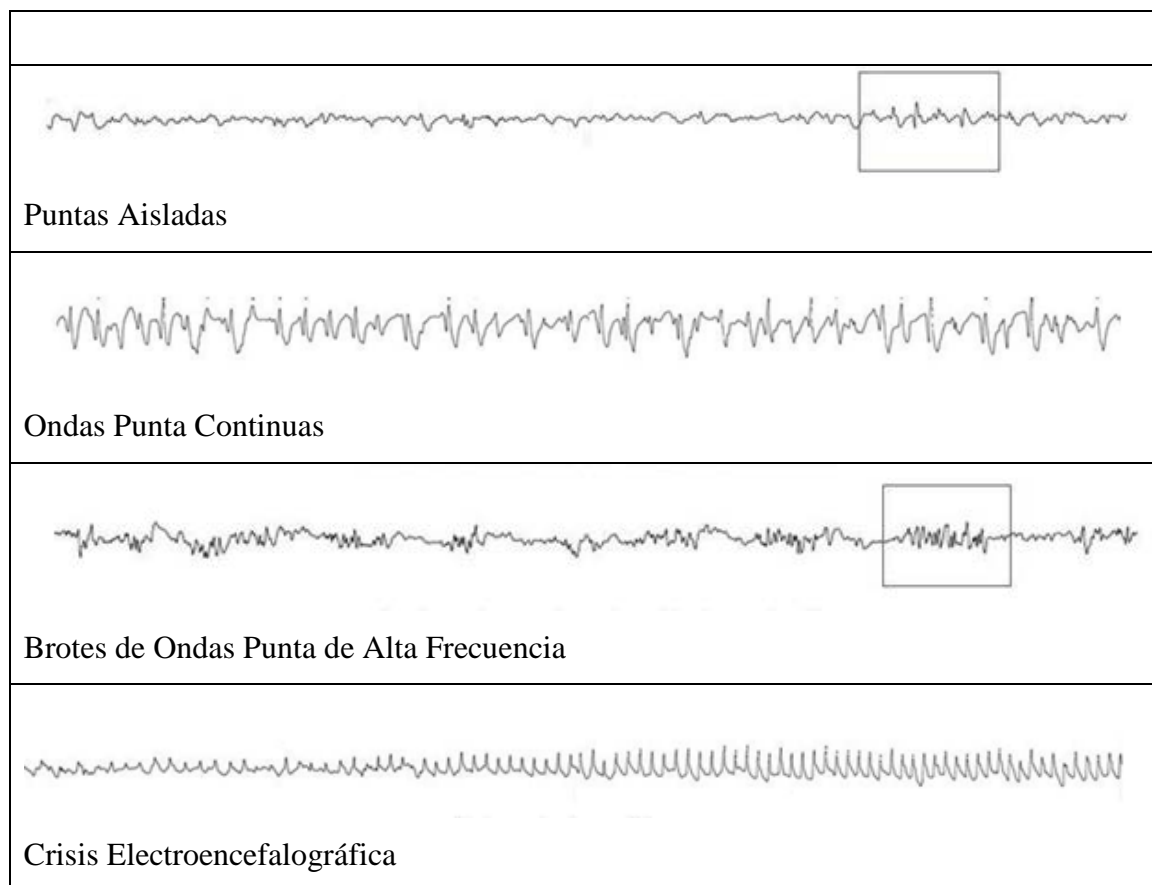


Figura 3: Patrones de EEG observados en displasias corticales.

I.13 VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La valoración neuropsicológica representa una parte fundamental de todo estudio prequirúrgico en cirugía de la epilepsia. Existen dos importantes razones para realizar una evaluación neuropsicológica en pacientes candidatos a cirugía. La primera es la posible identificación de áreas de daño cerebral, detectadas con las pruebas neuropsicológicas que pueden correlacionar con el inicio de las crisis y, la segunda, es la evaluación de la función cognitiva antes y después de la cirugía. Para que sea adecuada, debe valorar globalmente todas las funciones cognitivas del paciente y, en función del resultado preliminar y del tipo de cirugía a realizar, deben explorarse más profundamente las funciones cognitivas consideradas como más relevantes como la identificación de la dominancia para el lenguaje. Será el neuropsicólogo quien seleccione la batería de pruebas que van a realizarse en cada paciente, de tal forma que

proporcione información homogénea que permita un diagnóstico neuropsicológico completo y exacto. Habitualmente, cada centro de cirugía de epilepsia tiene su protocolo de estudio neuropsicológico, el cual, en general, incluye pruebas de función intelectual general, lateralidad, atención, lenguaje, memoria, funciones ejecutivas, motoras, prácticas, gnósicas y evaluación de personalidad, emoción, motivación y ajuste social. El propósito general de la exploración neuropsicológica es evaluar los efectos cognitivos, conductuales y emocionales de la epilepsia, sin embargo, el objetivo central sigue siendo valorar el impacto de la cirugía de la epilepsia en dichas funciones en el período postoperatorio. El control de las crisis puede facilitar el desarrollo cognitivo, reducir problemas comportamentales y mejorar el ajuste psicosocial del niño y la familia;

Los objetivos específicos de la valoración neuropsicológica son:

- En primer lugar, la detección de alteraciones cognitivas prequirúrgicas que permitan una orientación sobre la localización-lateralización del complejo lesional-comicial e información sobre el área disfuncional asociada a la lesión y/o foco epileptógeno. La información discordante puede sugerir la existencia de una organización atípica de funciones (por ejemplo, una representación atípica del lenguaje) y en los casos que las alteraciones cognitivas discrepan de los resultados electroclínicos y de neuroimagen, pueden presentar la indicación de realizar el test de Wada.
- En segundo lugar, predecir no sólo la evolución neuropsicológica posquirúrgica, favorable o no y, definir las posibles limitaciones o contraindicaciones neuropsicológicas para la cirugía, sino también predecir la evolución de las crisis tras la cirugía en función de los test neuropsicológicos.
- En tercer lugar, permitirá establecer la morbilidad de la función cognitiva inducida por la cirugía (riesgos cognitivos de la cirugía) para decidir si el paciente es un buen candidato quirúrgico y planificar un programa de rehabilitación neuropsicológica adecuado para cada paciente.

La evaluación neuropsicológica de los pacientes pediátricos debe efectuarse por parte de un equipo pediátrico especializado, tanto prequirúrgicamente como en el seguimiento del paciente (tras la cirugía y a largo plazo). La evaluación prequirúrgica permite establecer una línea de base para comparar con los resultados del seguimiento posquirúrgico y proporciona una medida objetiva para determinar el cambio en el niño como resultado de la cirugía. Es aconsejable realizar una evaluación completa al año, a los tres y cinco años de la cirugía [59].

I.14 NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL. RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

La RM es un estudio de importancia capital en la evaluación de pacientes con epilepsia extratemporal y, sobre todo, en potenciales candidatos a cirugía de epilepsia. Los avances en la neuroimagen han permitido un aumento de la detección de las DCF, revelando que este tipo de lesiones son más frecuentes de lo se creía previamente. De esta forma, ciertas epilepsias que se consideraban criptogénicas ahora se han asociado a displasias corticales. Sin embargo, tenemos pacientes en los cuales las imágenes de RM fallan en la detección de este tipo de lesiones. Se estima que aproximadamente un 25% de los pacientes con epilepsia refractaria tienen RM normal. Incluso se ha descrito que, entre un 20 a un 50% de las DCF sólo se reconocen en los estudios neuropatológicos [60]. Tassi describe que un 35% de los pacientes con displasias corticales confirmadas por histología tenían RM normales, sin grandes diferencias de sensibilidad en los casos de displasias corticales leves y severas [21]. Por lo tanto, se hace muy importante conocer la semiología de las crisis y las alteraciones eléctricas para buscar dirigidamente estas alteraciones.

Las alteraciones radiológicas descritas en los pacientes con DCF se localizan a nivel de la corteza, en la unión de la corteza con la sustancia blanca o en la sustancia blanca, principalmente a nivel subcortical; sin embargo, estas alteraciones pueden extenderse incluso hasta contactar el sistema ventricular. Estas lesiones no tienen efecto de masa significativo y no se impregnan luego de la administración de contraste intravenoso.

El diagnóstico de las DCF se basa en el análisis detallado del espesor cortical y el patrón giral, así como de la interfaz entre Sustancia gris (SG) - Sustancia blanca (SB) y de la señal de la SB desde la corteza hasta el borde ventricular. Los signos típicos de una DCF pueden incluir alteración del patrón giral normal, engrosamiento cortical, pérdida de la diferenciación en la interfaz SG-SB y alteración de la señal en la SB, habitualmente sin efecto expansivo.

Las alteraciones radiológicas más frecuentemente detectadas en pacientes con DFC son las siguientes:

a- **Engrosamiento cortical.** Corresponde a un área localizada de aumento del espesor de la corteza cerebral que puede ser desde una alteración sutil hasta un engrosamiento evidente, generalmente sin alteración de la intensidad de señal. Ha sido

descrito en todos los tipos de DCF. Se estima que en aproximadamente el 15% de los pacientes con displasia cortical leve, el engrosamiento cortical sería la única manifestación radiológica. En los casos de DCF II, generalmente, se asocia la presencia de borrosidad de la unión de la SG-SB, con aumento de la señal subcortical, describiéndose esta asociación hasta en el 60% de los pacientes, siendo rara en los pacientes con displasias corticales tipo I [61, 62].

b. Aumento de la señal de la corteza. El aumento de la intensidad de señal de la corteza cerebral se ha observado en los distintos tipos de DCF. Puede llegar a ser la única manifestación en los pacientes con displasia cortical [63].

c- Borrosidad de la unión de la sustancia gris y sustancia blanca (SG-SB)

Se define como la pérdida de los límites entre la SG-SB, que también se ha descrito en todos los tipos de displasia cortical. Posiblemente corresponde al signo radiológico más difícil de identificar, especialmente debido a la presencia de artefactos por volumen parcial de los giros cerebrales. Esta alteración se produciría por la presencia de células anormales a nivel de la unión córtico-subcortical [64].

c. Hiperintensidad de la SB subcortical. Corresponde al aumento de la intensidad de señal subcortical curvilínea o radial visualizada en las imágenes ponderadas en T2 o FLAIR, frecuentemente con baja intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T1. Se asocia a hipoplasia lobar focal y en los casos de DCF tipo II se presenta junto al engrosamiento cortical y borrosidad de la SG-SB. Hay que destacar que en los pacientes menores de 1 año la sustancia blanca subcortical normal es hiperintensa en las imágenes ponderadas en T2 por falta de mielinización, por lo que algunas DCF pueden pasar desapercibidas. Debido a ésto, en los pacientes con alta sospecha, debe realizarse un control a los 18 meses de vida.

e. Lesión en embudo también conocido como señal transmante. Hiperseñal que se extiende desde la corteza hasta el ventrículo. Lesión hiperintensa de la sustancia blanca que se extiende desde la unión córtico subcortical hasta la superficie ventricular con morfología de embudo con base hacia la corteza cerebral y vértice hacia el ventrículo. Este hallazgo ha sido descrito sólo en los pacientes con DCF tipo II y posiblemente traduce una alteración de la proliferación celular con migración y organización secundariamente alteradas. Tassi demuestra esta alteración en el 20% de los pacientes con DCF tipo II, sin embargo, hay que considerar que el 33% de estos pacientes no tuvieron alteraciones en la RM [21].

Desde la más reciente aplicación clínica de imanes de 3 Teslas, una de las principales indicaciones que ha sido valorada en este tipo de RM, ha sido el estudio de pacientes epilépticos, observándose una clara mejoría en la identificación de MDC, especialmente en el caso de DCF [65].

I.15 NEUROIMAGEN FUNCIONAL: RM funcional

La RM funcional es una técnica no invasiva que rutinariamente se utiliza en los casos de epilepsia refractaria, que ha contribuido al manejo y toma de decisiones quirúrgicas en los pacientes sometidos a una cirugía de epilepsia.

Actualmente cumple un rol primario en la evaluación pre-quirúrgica de las lesiones epilépticas intratables, ya que permite definir la relación anatómica entre las lesiones displásicas y las áreas funcionalmente elocuentes de la corteza cerebral para determinar el riesgo de déficit posquirúrgico y permitir una máxima resección con la menor morbilidad.

Las técnicas de neuroimagen funcional (RMf) y la tractografía mediante tensor de difusión (DTI), permiten identificar de manera no invasiva las zonas corticales y haces de fibras nerviosas que deben ser respetadas durante la cirugía [66].

Las áreas funcionales más frecuentemente estudiadas corresponden a las áreas motoras (giro precentral), área sensitiva (giro postcentral), área visual primaria y las áreas funcionales del lenguaje (áreas de Wernicke y Broca).

En la cirugía de la epilepsia, esta técnica aporta información acerca de la posible reorganización de las áreas funcionales, lo que puede ser muy importante para determinar la estrategia quirúrgica. Hay que considerar además que en algunos casos se ha demostrado cierto grado de funcionalidad alojada en el tejido displásico adyacente a las áreas elocuentes.

Aunque la información aportada por la RM funcional es importante para la planificación de la cirugía, en los casos de displasia en zona motora, sensitiva o de lenguaje será necesario recurrir al mapeo cortical intraoperatorio para delimitar estas zonas con mayor precisión [67].

I.16 NEUROIMAGEN FUNCIONAL: TOMOGRAFIA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por imagen funcional que se utiliza preferentemente con fines clínicos en Neurología, Cardiología y Oncología.

El objetivo de esta técnica es estudiar la actividad metabólica y el flujo sanguíneo en diversos tejidos. Para analizar el metabolismo del cerebro, la PET utiliza habitualmente un metabolito denominado desoxi-glucosa marcado con flúor, 18F-FDG (FDG), que tiene una captación, transporte y fosforilación similar a la de la glucosa, pero que no sigue ulteriormente las vías metabólicas habituales de glucólisis o neoglucogénesis, por lo cual queda atrapado en el tejido cerebral. La imagen cerebral obtenida con FDG presenta zonas o áreas de mayor o menor captación del radiofármaco inyectado, dependiendo del mecanismo locorregional de la glucosa.

En los casos de epilepsia, las células epileptógenas llegan a ser metabólicamente muy activas durante la crisis (período ictal), sin embargo, esta área permanece menos activa que el tejido normal en el intervalo entre las crisis en la mayoría de los pacientes (período interictal). Este defecto de captación de la glucosa se debería en parte a la presencia de gliosis en las zonas de hipometabolismo. En fase ictal, el metabolismo está aumentado, pero al ser muy complicada la obtención de la PET-FDG ictal, no se utiliza en la práctica clínica. En la epilepsia extratemporal, la sensibilidad es algo menor, la especificidad mayor que en la epilepsia temporal e igualmente, el área hipometabólica es casi siempre mayor que la zona epileptógena [68]. Varios estudios comparan la sensibilidad de la PET interictal y la SPECT ictal en la localización del foco epileptógeno, con resultados diversos. La PET es algo más sensible, aunque la zona de hipometabolismo en muchos casos es tan amplia, que la localización es poco precisa. Algunos autores sugieren que pueden utilizarse conjuntamente la PET y la SPECT como técnicas complementarias en los casos de localización no concluyente con vídeo-EEG y RM. El elevado precio y la escasa disponibilidad en la actualidad de los equipos de la PET, así como la complejidad organizativa y de rapidez en la obtención de la SPECT durante la crisis, son sus inconvenientes fundamentales.

I.17 ESTUDIOS INVASIVOS CON ELECTRODOS INTRACRANEALES

El electroencefalograma de superficie (scalp EEG) registra la señal media de varios centímetros cuadrados cerebrales, sin embargo, es susceptible a la presencia de muchos artefactos como la piel, el hueso craneal, la dura-madre que se interpone entre el cerebro y los electrodos. En el caso de las DCF es característico que sea difícil localizar la zona interictal debido a que existe un número importante de descargas distribuidas en la zona de la lesión. Esto nos obliga, en un número muy importante de casos, a plantear un estudio invasivo con electrodos intracraneales [69].

Las indicaciones para la implantación de electrodos intracraneales en pacientes candidatos a la cirugía de la epilepsia son cuando las pruebas muestran resultados discordantes, como: la falta de hallazgos electroencefalográficos en el vídeo-EEG (VEEG), discordancia entre el VEEG y la RM, pacientes con epilepsia multifocal, ausencia de lesión o lesión mal definidas en la RM y mapeo cortical de zonas elocuentes [19]. El tratamiento quirúrgico de pacientes con epilepsia extratemporal es un reto debido a que, con cierta frecuencia, la RM es casi normal y el VEEG muestra resultados poco o nada localizadores.

La implantación de electrodos dependerá del análisis detallado de la semiología clínica, de la información obtenida del EEG ictal e interictal y de la ayuda de otras pruebas, como la RM, la SPECT o la PET. La utilización de electrodos subdurales y/o electrodos profundos depende más de la experiencia de cada centro, ya que, estudios que han comparado las dos técnicas han mostrado resultados no convincentes acerca de la superioridad de una u otra técnica [70].

La clave para el éxito quirúrgico es lograr una correcta definición de la zona epileptógena (ZE), el área de la corteza indispensable para la generación de crisis de epilepsia. Por definición, la remoción total o desconexión de esta área es suficiente y necesaria para que el paciente quede libre de crisis.

Sin embargo, la ZE no puede ser definida por una sola técnica, sino que es inferida del análisis complejo de otras cinco zonas, la zona sintomatogénica, la zona irritativa, la zona de inicio ictal, la lesión epileptógena y la zona de déficit funcional.

En los casos en que no existe correlación entre las descargas interictales, ictales y la neuroimagen para poder identificar la ZE, suele recurrirse a registros invasivos.

Con respecto al tipo de monitorización invasiva, en la mayoría de los centros de cirugía de la epilepsia, se emplean los electrodos subdurales cuando la lesión epileptógena se localiza en un área superficial o si se requiere un mapeo de las áreas elocuentes más preciso. Los electrodos profundos están indicados para registrar la actividad epileptógena en estructuras profundas que no se pueden cubrir con mantas como la ínsula, el giro del cíngulo, las zonas frontales basales, zonas profundas parietales y occipitales o displasias que se extienden en la profundidad de un giro o surco.

La principal desventaja de los electrodos subdurales es su limitada capacidad para el estudio del córtex cerebral más profundo, puesto que más del 60% del córtex cerebral se encuentra en la profundidad de los surcos cerebrales.

La posibilidad de determinar la ubicación y organización de la red neuronal involucrada en el origen de la descarga epiléptica en 3 dimensiones, solamente es posible con la combinación de electrodos subdurales y profundos resultando esencial para la definición de la ZE.

I.18 TÉCNICA DE IMPLANTACIÓN DE ELECTRODOS PROFUNDOS

Históricamente la implantación de electrodos intracraneales profundos en el cerebro se realizó con cirugía estereotáxica. *El término estereotaxia procede del griego, στερεός stereós “duro, rígido” y τάξις táxis “ordenación”.*

Esta técnica, se basó desde sus inicios, en el principio de coordenadas cartesianas, propuesto durante el siglo XVII por el filósofo francés René Descartes, por el cual todo punto en el espacio puede ser definido por su relación a tres planos, abscisa (x), ordenada (y) y aplicada (z). Estos tres planos se relacionan manteniendo entre sí ángulos rectos y coinciden en un único punto considerado “cero” o “de origen”.

Este concepto fue trasladado a la práctica en 1908 por Horsley y Clarke¹ al crear un instrumento destinado a la introducción de electrodos para realizar lesiones cerebrales profundas en animales [71].

La transición hacia la utilización clínica fue consumada en los inicios de 1946 por Spiegel y Wycis al adaptar este sistema y realizar procedimientos neuroquirúrgicos sobre estructuras profundas en seres humanos [72].

La idea consistía en poder llevar a regiones profundas del cerebro un instrumento que permitiera hacer una lesión puntual en núcleos o vías subcorticales. Dicho instrumento o electrodo tenía que estar soportado por un sistema complejo que se adaptaba al cráneo y que permitía tomar medidas externas que se correspondían con las localizaciones teóricas de los núcleos a alcanzar.

Muy poco tiempo después en 1952, Leksell diseñó un marco estereotáxico, basado en coordenadas cartesianas, sobre el que se montaba un arco que soportaba el sistema de sujeción del electrodo. Los cálculos eran más sencillos y precisos, adaptándose la guía a un sistema de Rayos X, con el que se obtenían imágenes de ventriculografía o neumoencefalografía, que daban las referencias indirectas de los núcleos a los que había que llegar con el electrodo [73]. Por otro lado, de forma casi simultánea Penfield y Jasper inician el tratamiento quirúrgico de la epilepsia, basados en la localización del foco epileptógeno en la corteza cerebral y reseccándolo mediante cirugía convencional, precedida de registro EEG de la corteza [74].

Posteriormente Talairach, mejora algunos conceptos estereotáxicos y propone un sistema que permitía estudiar la corteza cerebral. El objetivo era estudiar al paciente epiléptico mediante registro EEG tras colocar electrodos profundos. Al igual que Penfield y Jasper, Talairach como neurocirujano y Bancaud como neurofisiólogo diseñaron toda una metodología basada en la estereoelectroencefalografía (SEG) de estudio y tratamiento quirúrgico del paciente epiléptico. Basados en el mapa de SEEG, de acuerdo con neurofisiología, se decidía el lugar y número de electrodos a implantar [75]. Desde el punto de vista quirúrgico, la arteriografía convencional permitía eludir venas corticales y arterias principales en el trayecto del electrodo. Se hacía un mapa pre quirúrgico, con los electrodos a implantar. El paciente era recolocado en la guía y se implantaban electrodos, utilizando técnicas convencionales con motor de bajas revoluciones, perforador y coagulación puntual de duramadre y cortical. Todo ello siguiendo el mismo trayecto de un doble agujero en la rejilla, que se visualizaba como uno solo en la radiografía obtenida [76].

Una vez implantados, se obtenían controles Rx para confirmar la correcta colocación y se procedía a despertar al paciente, para realizar la exploración Vídeo-EEG, simultánea con el registro de la actividad intracerebral obtenida gracias a los electrodos profundos.

Hacia los años 80 la tecnología permitió realizar electrodos implantables flexibles, que hizo posible la exploración SEEG de forma crónica, en la sala de

neurofisiología, en lugar de las limitaciones en el tiempo dado por el quirófano y la exploración en agudo.

La implantación de electrodos profundos y los registros de EEG que se obtienen con ellos, recientemente han experimentado un enorme auge en centros de Europa y EE.UU. Este impulso viene motivado por el desarrollo de la técnica de su colocación, las mejoras en los materiales y los avances en el conocimiento de la epilepsia.

Con la evolución de las técnicas de imagen cerebral actual (TAC, RM, AngioTAC, AngioRM y PET) y la fusión de imágenes con neuronavegación, la implantación de electrodos ha mejorado y nos permite colocarlos con más precisión en la región cerebral sospechosa, evitando dañar arterias y otras estructuras delicadas. La utilización de materiales semirígidos, los microelectrodos y los sistemas de fijación modernos reducen los riesgos de sangrado e infección y, mejoran la precisión de los registros.

Con la utilización de electrodos profundos hoy en día es posible ofrecer tratamiento quirúrgico a algunos pacientes que anteriormente se consideraban inoperables o en quienes la cirugía no fue eficaz. Además, se han reducido los riesgos que conlleva la exploración directa de la actividad cerebral, por lo que muchos casos que antes eran dudosos pueden ahora explorarse con más seguridad. Históricamente y todavía en algunos centros en la actualidad, la implantación de electrodos profundos se realiza con la colocación del marco de estereotaxia.

El Hospital Niño Jesús es el primer Hospital en España en realizar la técnica de implantación de electrodos profundos, en pacientes pediátricos, sin la necesidad de un marco de estereotaxia. En nuestro centro empleamos el neuronavegador de BrainLab con un brazo robotizado acoplado (VarioGuide®) que es capaz de implantar un electrodo profundo en el cerebro con una precisión milimétrica.

Las principales ventajas de esta técnica son [77]:

- Su rápida implantación.
- Menor tiempo quirúrgico.
- Menor número de complicaciones quirúrgicas y postquirúrgicas.
- No es necesario abrir el cráneo para implantar los electrodos.

II JUSTIFICACIÓN

II. JUSTIFICACIÓN

La epilepsia es una entidad neurológica frecuente en la población pediátrica. Se ha encontrado una prevalencia de entre 4,3 y 9,3 casos por cada 1000 nacidos vivos. Aproximadamente el 25% de las epilepsias son refractarias al tratamiento médico. En el caso de la epilepsia pediátrica, las DCF son la primera causa de epilepsia focal refractaria [78].

El objetivo fundamental de la cirugía de la epilepsia es conseguir la desaparición completa de las crisis o, al menos, una disminución significativa mejorando la calidad de vida de los pacientes.

La inmensa mayoría de los estudios publicados en la literatura hasta la fecha, sobre los factores pronósticos de la cirugía de la epilepsia hacen referencia a pacientes adultos. Los trabajos referidos a la población pediátrica no son tan numerosos y, en muchos de ellos, los resultados no diferencian pacientes con DCF temporales de las extratemporales.

En España no existen estudios sobre los resultados quirúrgicos en una población pediátrica con DCF extratemporal, en los cuales se implantaron electrodos intracraneales.

Los recientes avances tecnológicos en los métodos de implantación de electrodos intracraneales profundos para delimitar la zona epileptógena, han revolucionado los procedimientos quirúrgicos de colocación de electrodos intracraneales. En el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (HIUNJ) se ha desarrollado una nueva metodología para la implantación de electrodos profundos realizando la implantación de los mismos, con un brazo articulado (VarioGuide®) conectado al neuronavegador de BrainLab, fabricado para la realización de biopsias cerebrales, que se adaptó para la implantación de los electrodos profundos. El desarrollo de esta nueva técnica de implantación de electrodos profundos combinada con mantas electrodos subdurales, puede localizar en 3 dimensiones la red neuronal involucrada en el origen de las descargas epilépticas y proporciona una mayor capacidad para intervenir cualquier tipo de epilepsia.

Debido a la inexistencia de estudios publicados sobre la fiabilidad de la VarioGuide® en la implantación de electrodos profundos, está justificado este estudio para determinar la precisión del método de implantación de electrodos profundos y describir las complicaciones de la técnica quirúrgica.

Desde el punto de vista asistencial, esta tesis aporta un método innovador de implantación de electrodos profundos sin marco de estereotaxia, con un brazo articulado (VarioGuide®) conectado al neuronavegador y, desde el punto científico, aporta información sobre los resultados de la cirugía en niños con DCF extratemporal estudiados con protocolo de cirugía de epilepsia y electrodos intracraneales.

La evidencia científica producida en esta tesis ayuda a cubrir parte de la laguna de conocimiento en estas áreas, no sólo en España, sino también en el ámbito internacional.

La producción de este conocimiento es la principal justificación de esta tesis.

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar los resultados y eficacia de la cirugía en pacientes estudiados con electrodos intracraneales en la epilepsia refractaria debida a displasias corticales focales extratemporales en menores de 18 años.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Debido a la inexistencia de estudios publicados sobre la fiabilidad de la implantación de electrodos profundos con el neuronavegador y la VarioGuide®, valoraremos la precisión del método de implantación y las complicaciones derivadas de la técnica de implantación.
2. Mostrar la relación entre el grado de resección de la displasia (completa versus incompleta), la anatomía patológica y los resultados quirúrgicos.
3. Determinar la relación entre el volumen de parénquima cerebral resecado y los resultados quirúrgicos.
4. Describir las complicaciones de la cirugía de las DCF extratemporales.

IV. HIPOTESIS

IV. HIPÓTESIS

1. Hipótesis conceptual

Demostrar la eficacia de la cirugía en pacientes con epilepsia refractaria secundaria a displasia cortical focal en edad pediátrica empleando electrodos intracraneales.

2. Hipótesis operacional

La hipótesis conceptual se consigue a partir de la variable principal de efectividad: estar en la categoría I de la escala de Engel (libre de crisis) a los 24 meses de la cirugía. En consecuencia, la hipótesis operacional se considera en pacientes menores de 18 años con epilepsia refractaria secundaria a displasia cortical focal la probabilidad de estar en la categoría I de la escala de Engel a los 24 meses de la cirugía, que estar en las siguientes categorías de la escala de Engel.

3. Hipótesis estadística

La hipótesis nula es que la proporción de pacientes que están en la categoría I de la escala de Engel a los 24 meses de la cirugía no es diferente que la proporción en pacientes que están en el resto de las categorías. Para establecer la hipótesis alternativa, se asumió que la proporción de pacientes que están en la categoría I de la escala de Engel a los 24 meses de la cirugía es del 70%. Debido a que el máximo número de pacientes potencialmente incluibles son todos los pacientes intervenidos con esta técnica en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (HIUNJ), el máximo tamaño muestral alcanzable es 30 pacientes.

En consecuencia se calculó la precisión del 70% en una muestra de 30 pacientes, para un nivel de significación $\alpha = 0,05$. por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula si la proporción de pacientes que están en la categoría I de la escala de Engel a los 24 meses de la cirugía es menor del 55% (70%-15%).

V. METODOLOGÍA

V. METODOLOGÍA

V.1. Diseño del estudio

Estudio observacional de una cohorte retrospectiva de pacientes menores de 18 años de edad con epilepsia refractaria secundaria a displasia cortical focal extratemporal intervenidos con cirugía con electrodos intracraneales y seguidos al menos 24 meses.

V.2. Ámbito del estudio

El estudio se ha llevado a cabo en el HIUNJ. Se trata de un hospital pediátrico de la Comunidad de Madrid (España) con 230 camas. Una de las especialidades es Neurocirugía pediátrica que por su dotación y experiencia es centro de referencia nacional.

V.3. Población de estudio

La población de estudio la componen pacientes menores de 18 años de edad con epilepsia refractaria secundaria a displasia cortical focal extratemporal y que han sido intervenidos en el servicio de Neurocirugía pediátrica del HIUNJ mediante cirugía con estudio invasivo con electrodos intracraneales y cirugía resectiva y seguidos al menos 24 meses. Seis pacientes habían sido estudiados e intervenidos previamente en el HIUNJ por otro cirujano sin implantación de electrodos intracraneales y 1 paciente había sido intervenido en otro Hospital. Los 7 pacientes reintervenidos presentaban una epilepsia refractaria, con una frecuencia alta de crisis diarias motivo por lo cual se decidió volver a estudiarlos con electrodos intracraneales y plantear una nueva intervención.

V.4. Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión:
 1. Tener menos de 18 años en el momento de la cirugía.
 2. Tener epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico.
 3. Haber sido diagnosticado de displasia cortical focal extratemporal.
 4. Haber sido intervenido quirúrgicamente de la displasia extratemporal y haber sido estudiado mediante electrodos intracraneales o subdurales en

el HIUNJ. No se excluyen pacientes que hubiesen sido operados previamente en otros centros.

5. Haber sido seguido al menos durante 24 meses desde la cirugía.
6. Haber sido estudiado e intervenido por el autor de la tesis.

- Criterios exclusión:

1. No disponer de información suficiente en la historia clínica o en los archivos físicos o electrónicos del hospital para poder recoger las variables clave que requiere el estudio.
2. Hallazgos en anatomía patológica que sugieran otras lesiones (tumor, malformación vascular, lesión isquémica o gliótica) aisladas o en asociación a DCF.
3. No cumplir algún criterio de inclusión.

V.5. Inclusión de pacientes.

El servicio de Neurocirugía Pediátrica del HIUNJ dispone de una base de datos de los pacientes intervenidos. Se identificaron los niños operados por epilepsia, de los cuales se recuperó la historia clínica. Se revisó la historia clínica y se verificó si cumplía todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión. Se empezaron a incluir los niños intervenidos más recientemente de forma consecutiva hacia atrás en el tiempo. Finalmente, se consiguió un tamaño muestral de 30 pacientes.

V.6. Selección de pacientes para ser tratados.

En el Servicio de Neurocirugía Pediátrica del HIUNJ, los criterios de indicación de cirugía para epilepsia son:

- Pacientes menores de 18 años diagnosticados de epilepsia refractaria. Se considera epilepsia refractaria, cuando no se controla con dos antiepilépticos de primera línea en monoterapia, dos antiepilépticos en monoterapia o uno en monoterapia y otro en asociación. Las crisis deben ser invalidantes y deben afectar de forma significativa, por su frecuencia y características, a la calidad de vida de los pacientes.

- Que hayan sido valorados por la Unidad Multidisciplinar de Epilepsia del HIUNJ, y estimados candidatos a cirugía resectiva como tratamiento para su epilepsia refractaria.
- Que haya sido aprobado en sesión conjunta entre neurocirujanos, neurólogos, neuroradiólogos, y neurofisiólogos.

V.7. Protocolo del programa de cirugía

Un resumen de las fases del protocolo del programa de cirugía se muestra en el siguiente esquema:

FASE I:

La Fase I se inicia con la realización de una historia clínica detallada con los antecedentes, factores de riesgo para la epilepsia y caracterización semiológica de las crisis para aproximarse al diagnóstico del tipo de crisis (generalizadas o focales). La forma de presentación y evolución de las crisis y los hallazgos de exploración neurológica permiten sospechar el diagnóstico sindrómico y etiológico.

Con esta consulta también se definen el tipo de crisis y de epilepsia, de acuerdo a las clasificaciones de la ILAE (International League Against Epilepsy) y se realiza una RM cerebral para determinar la causa de la epilepsia. En esta fase se descarta que se trate de una epilepsia idiopática focal o generalizada, debida a trastornos del metabolismo o a enfermedad degenerativa que curse con crisis epilépticas.

FASE II:

En la fase II se realizan los siguientes estudios:

1. Video-EEG
2. Neuroimagen estructural con una RM 3 teslas y Tractografía en los casos indicados.
3. Neuroimagen funcional con la PET y la RM funcional para zonas elocuentes somatosensoriales, de lenguaje y corteza visual.
4. Valoración Neuropsicológica.

Una vez concluida la fase II y antes de pasar a la fase III se realiza una sesión conjunta de la Unidad de Cirugía de la Epilepsia en la que participan neurocirujanos, neurofisiólogos, neurólogos, neuropsicólogos y neurorradiólogos del programa de Cirugía de Epilepsia y se descartan los casos no candidatos a cirugía.

FASE III:

En aquellos pacientes en los que los resultados de las evaluaciones no determinan la localización exacta de la zona epileptogénica y su funcionalidad pasan a la fase III, en la que se implantan electrodos intracraneales para resolver las dudas y para definir la resección quirúrgica.

Las indicaciones de implantar electrodos intracraneales en este estudio fueron:

- Mala delimitación de los márgenes de la displasia en la RM.
- Discordancia en la localización de la ZE y lesión estructural en los estudios no invasivos.
- Imprecisión de la zona de inicio de las crisis (Zona de inicio ictal)
- Necesidad de localizar la zona ictal en lesiones extensas sin posibilidad de resección completa (e.g., displasias muy extensas en la RM).
- Sospecha de otras zonas corticales involucradas en las crisis.
- Definición precisa de los márgenes de la resección cortical cercana a zonas elocuentes.
- Estimulación cortical.

FASE IV:

Involucra el procedimiento quirúrgico dirigido a resecar la zona epileptogénica que, de acuerdo al caso, podrá complementarse con:

- Electrocorticografía (EcoG) con la delimitación de la zona epileptogénica cortical intraoperatoria.
- Estimulación eléctrica cortical intraoperatoria con el estimulador de Ojeman cuando se objetiva mapear zona motora primaria asociándose los potenciales evocados somatosensoriales. Un resumen de las fases del protocolo del programa de cirugía se muestra en el siguiente esquema: (Tabla 2)

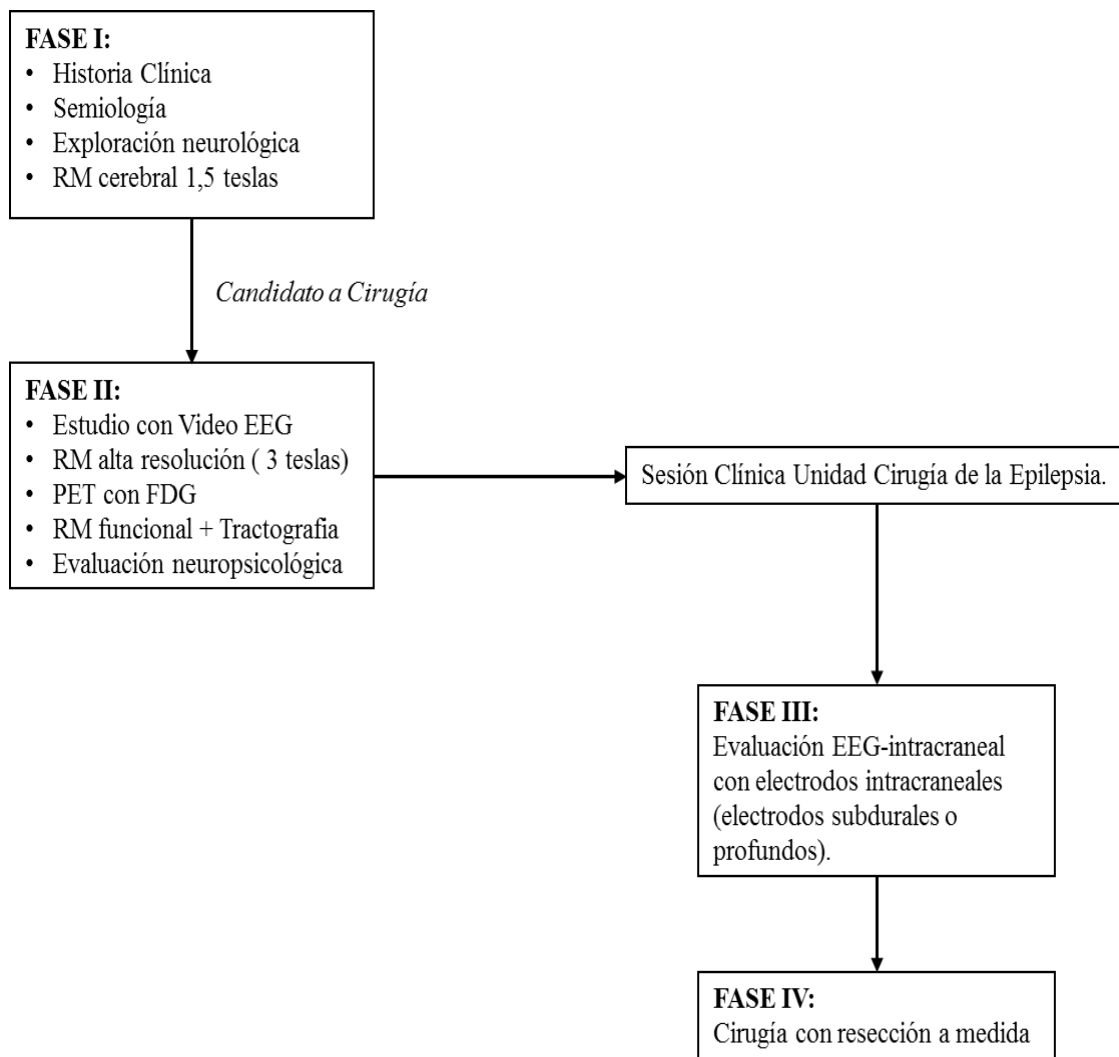


Tabla 2: Resumen de las fases de la valoración prequirúrgica.

V.7.1 Protocolo de video EEG:

Para realizar este estudio continuo por V-EEG se colocan electrodos de superficie en cuero cabelludo, con distancias ínter electrodos cortas según la asignación en el sistema internacional 10/20 de colocación de electrodos. El paciente permanece en la Unidad de Video EEG de manera continua durante 24 horas o el tiempo que sea necesario hasta que se registren en promedio dos o tres crisis epilépticas de similares características. De acuerdo a la frecuencia de crisis y una vez evaluado el riesgo de producir status epilépticus, se decide disminuir o suspender totalmente la medicación anticonvulsivante durante el tiempo de registro. Se realizan técnicas de mapeo cerebral con electroencefalografía cuantitativa que pueden ser montadas sobre imágenes de RM para definir la correlación anátomofuncional.

V.7.2. Protocolo de valoración neuropsicológica:

La evaluación neuropsicológica de los pacientes pediátricos se realiza por un neuropsicólogo, tanto prequirúrgicamente, como en el seguimiento del paciente. Este análisis debe determinar:

- En primer lugar, detectar alteraciones cognitivas prequirúrgicas que permitan una orientación sobre la localización-lateralización del complejo lesional-comicial y aportar información sobre el área disfuncional asociada a la lesión y/o foco epileptógeno.
- En segundo lugar, predecir la evolución neuropsicológica posquirúrgica, favorable o no, definir las posibles limitaciones o contraindicaciones neuropsicológicas para la cirugía y predecir la evolución de las crisis tras la cirugía en función de los test neuropsicológicos.
- En tercer lugar, permitirá establecer la morbilidad de la función cognitiva inducida por la cirugía (riesgos cognitivos de la cirugía) para decidir si el paciente es un buen candidato quirúrgico y planificar un programa de rehabilitación neuropsicológica adecuado para cada paciente.

En las distintas sesiones de evaluación directa al niño debe recogerse información sobre habilidades cognitivas generales, a través de pruebas que permitan establecer un cociente intelectual (CI), habilidades cognitivas específicas: motricidad (lateralidad usual, rapidez motora para la mano dominante y no dominante y, coordinación

visuomotora), percepción visual (discriminación de detalles y procesos de integración) y auditiva (discriminación fonética), habilidades no verbales (praxias, procesamiento visuoespacial), razonamiento abstracto (verbal y no verbal), lenguaje receptivo (vocabulario receptivo, comprensión gramatical), lenguaje expresivo (denominación, fluidez verbal), memoria inmediata, aprendizaje y recuerdo (para material verbal y visual), atención (sostenida, selectiva, dividida), funciones ejecutivas cognitivas (secuenciación, planificación, memoria operativa, resistencia a la interferencia, fluidez no verbal, flexibilidad) y habilidades académicas (decodificación y comprensión lectoras, escritura y aritmética). En neuropsicología pediátrica no pueden eludirse los protocolos extensos, ya que incluso ante un daño o patología focal, los procesos de reorganización pueden provocar alteraciones en procesos que no se suponen afectados ante el citado daño focal.

La valoración neuropsicológica mejora el conocimiento del paciente, aporta datos de la evaluación que ayudan a padres y profesores a entender mejor al niño y las razones de un particular patrón de funcionamiento conductual, social o emocional. Conocer el funcionamiento cognitivo y conductual en el contexto de una disfunción cerebral puede provocar una importante diferencia para entender y aceptar las limitaciones del niño o adolescente.

En la tabla 3 puede verse un ejemplo del protocolo de evaluación neuropsicológica aplicado a niños con edades entre 7 y 12 años que se utiliza en la Unidad de Cirugía de la Epilepsia del HIUNJ. (Tabla 3)

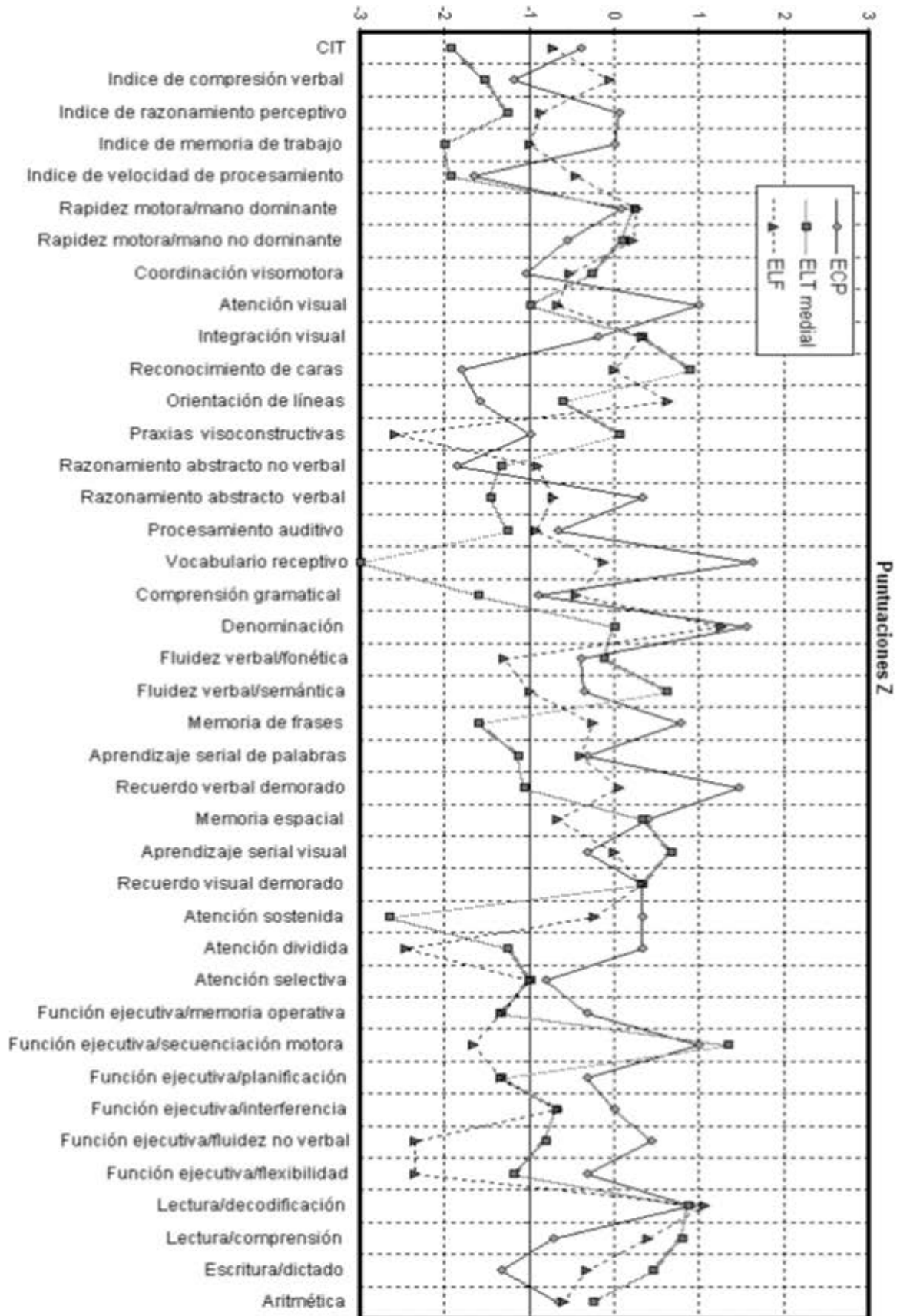


Tabla 3: Protocolo de valoración neuropsicológica del Hospital Niño Jesús.

V.7.4. Protocolo de RM 3T:

Se utiliza un equipo de RM de 3T con gradientes de 50 mT/m, utilizando una bobina de recepción de cerebro de 8 canales con las siguientes secuencias:

- Secuencias 3D-T1 (SPGR con pulso de IR) con los siguientes parámetros: Adquisición volumétrica del cerebro completo, en el plano sagital, con cortes de 1 mm y matriz de 260x260 en FOV de 24 cm, obteniéndose un voxel de 1x0,9x0,9 mm. TR/TE/TI: 9/2/450 ms. Reconstrucción multiplanar MPVR.
- Secuencias 3D-FLAIR con técnica FSE con los siguientes parámetros: Adquisición volumétrica del cerebro completo, en el plano sagital, con cortes de 1 mm y matriz de 240 x 240 en FOV de 24 cm, obteniéndose un voxel de 1x1x1 mm. TR/TE/TI: 6600/120/2200 ms. Reconstrucción multiplanar MPVR.
- Secuencias 2D T2 FSE en plano coronal oblicuo, perpendicular al plano temporal, con los siguientes parámetros: Cortes de 3 mm con espacio entre cortes de 0.3 mm. TR/TE: 5000/95 ms. Tren de eco de 20. Compensación de flujo.
- Secuencias 2D FLAIR en plano coronal oblicuo, perpendicular al plano temporal, con los siguientes parámetros: Cortes de 3 mm con espacio entre cortes de 0.3mm. TR/TE/TI: 9000/110/2200 ms. Tren de eco de 8. Compensación de flujo.
- Secuencias 2D T2FSE en plano axial: Cortes de 1,2-2 mm sin espacio entre cortes incluyendo todo el cerebro. TR/TE: 6000/95 ms. Tren de eco de 16.
- Secuencias T2 (GE-EPI) en plano axial: Cortes de 3 mm sin espacio entre cortes incluyendo todo el cerebro. TR/TE/Flip angle: 2000/29ms/30 grados.

V.7.5. Protocolo de la PET:

Con el paciente en ayunas de 6 horas, se realiza en primer lugar la inyección intravenosa del radiofármaco (fluordesoxiglucosa) con una dosis ajustada según el peso. Después de 30 minutos en reposo, una vez alcanzada la biodistribución del radiofármaco, se procede la adquisición de datos en la cámara, tras la sedación del paciente.

Se realiza primero un estudio con TAC mediante cortes contiguos de 2mm en el plano axial, utilizando un TAC de 8 detectores. Posteriormente se realiza la adquisición de datos de la PET en la misma localización que el TAC. Se obtienen mapas de actividad glicolítica cerebral (proporcionales, por tanto, al grado de actividad neuronal) y se generan automáticamente imágenes en los tres planos del espacio con codificación de color, en los que la actividad cortical normal aparece codificada en rojo dentro de un espectro de colores correspondiente al arco iris y, la sustancia blanca aparece codificada en azul, tomando como referencia normal el tronco encefálico por su escasa variabilidad entre pacientes. Se considera como hallazgo patológico la disminución de actividad metabólica (hipometabolismo) cortical cuando el color rojo considerado como normal vira hacia el amarillo o azul. Se considera también patológica una zona con metabolismo igual a la corteza normal rodeada de una zona hipometabólica o bien una zona con metabolismo superior al de la corteza considerada normal. (Figura 21. Página 119)

V.7.6. Protocolo de implantación de electrodos intracraneales.

La decisión del tipo, el número y el posicionamiento de los electrodos se decide conjuntamente en una reunión multidisciplinar con el neurólogo, el neurofisiólogo, el neurocirujano y el especialista en diagnóstico por imagen, basándose en los datos de la semiología, la neurofisiología y los hallazgos de imagen.

V.7.6.1. Protocolo de implantación de electrodos subdurales:

En el día previo a la cirugía, se realiza la planificación quirúrgica en la estación de navegación de Brain Lab® determinando la localización de la manta de electrodos subdurales, la zona de la displasia, las zonas elocuentes cercanas y otras zonas que puedan formar parte de la ZE, realizándose una reconstrucción tridimensional de la corteza cerebral con los surcos y giros.

El procedimiento quirúrgico se realiza con anestesia general, fijando la cabeza del paciente al cabezal de Mayfield® para proceder al registro con el neuronavegador. Posteriormente se procede al lavado del cuero cabelludo y, antes de la craneotomía, se introduce antibiótico Ceftriaxona 50 mg/kg IV. La colocación de los electrodos subdurales se realiza mediante una craneotomía guiada por el neuronavegador; se fijan los electrodos con puntos de 3-0 de seda atravesando la silicona y la duramadre y con nudo al cable de salida del electrodo en la piel.

Posteriormente se realiza una fotografía digital para visualizar la localización de los electrodos en relación con la corteza cerebral. La duramadre se cierra herméticamente, se deja un drenaje epidural conectado para que el LCR que fluye alrededor de los electrodos no salga por la piel, fijándose el hueso con miniplacas de titanio. Al terminar la cirugía se despierta al paciente en quirófano y se le trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Tras la implantación, el paciente permanece en la UCI durante al menos 12 horas y, se realiza un TAC craneal para confirmar la posición de los electrodos y fusionar el TAC posquirúrgico con la RM prequirúrgica en la estación de trabajo del neuronavegador.

El TAC posquirúrgico es importante para comprobar la correcta colocación de los electrodos intracraneales y para descartar complicaciones como patología hemorrágica y/o edema.

En el tercer o cuarto día después de la colocación de la manta de electrodos, se realiza una reconstrucción en tres dimensiones, identificando la zona epileptógena y las zonas funcionales (motoras, sensitiva y del lenguaje).

El protocolo habitual en el HIUNJ es realizar el estudio neurofisiológico extraoperatorio en la sala de VEEG con la ECoG y, estimulación eléctrica cortical en zonas de elocuencia motora, sensitiva y de lenguaje. Esta tarea, que es más difícil en niños que en adultos porque exige su colaboración, se realiza con la neuropsicóloga en sesiones diarias. El mapeo cortical se realiza con un aparato de estimulación cortical conectado a los respectivos electrodos intracraneales y se administran estímulos eléctricos ascendentes desde 0,5 mA hasta 5 mA durante 3-5 segundos. Se evalúa simultáneamente el efecto en la función estudiada (lenguaje, sensitiva, motora). La estimulación cortical y subcortical del área sensitiva primaria origina parestesias en el hemicuerpo/hemiface contralateral. Por el contrario, la estimulación de áreas esenciales para el lenguaje produce bloqueos de la producción o comprensión del lenguaje, con una alteración transitoria en tareas de generación de nombres o verbos, enumeración y comprensión. Una alteración transitoria en la producción o comprensión del lenguaje indicaría que el contacto estimulado se encuentra en proximidad de dichas estructuras. Diversas técnicas de estimulación para la evaluación de la corteza elocuente han sido propuestas recientemente [79,80]. (Figura 4 y 5)

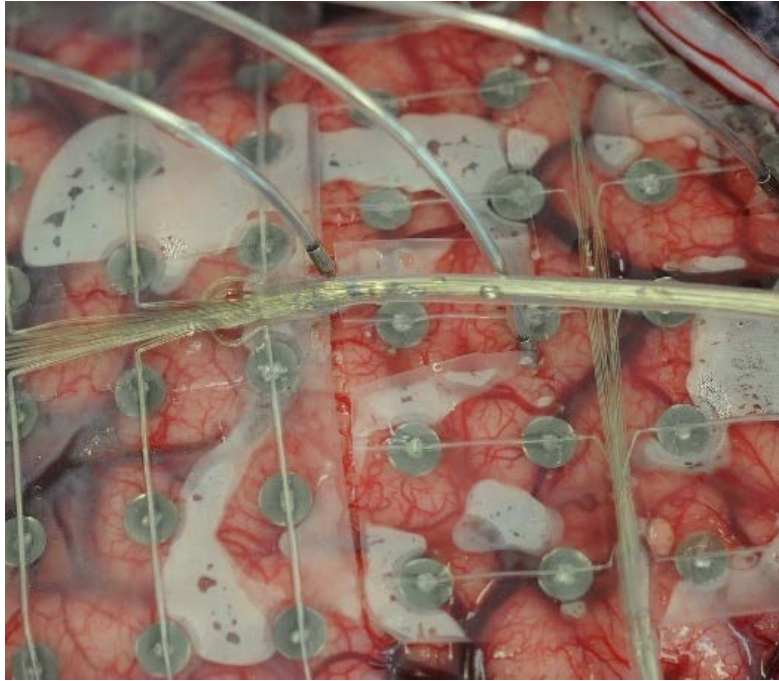


Figura 4: Foto quirúrgica de combinación de manta de electrodos subdurales y electrodos profundos.

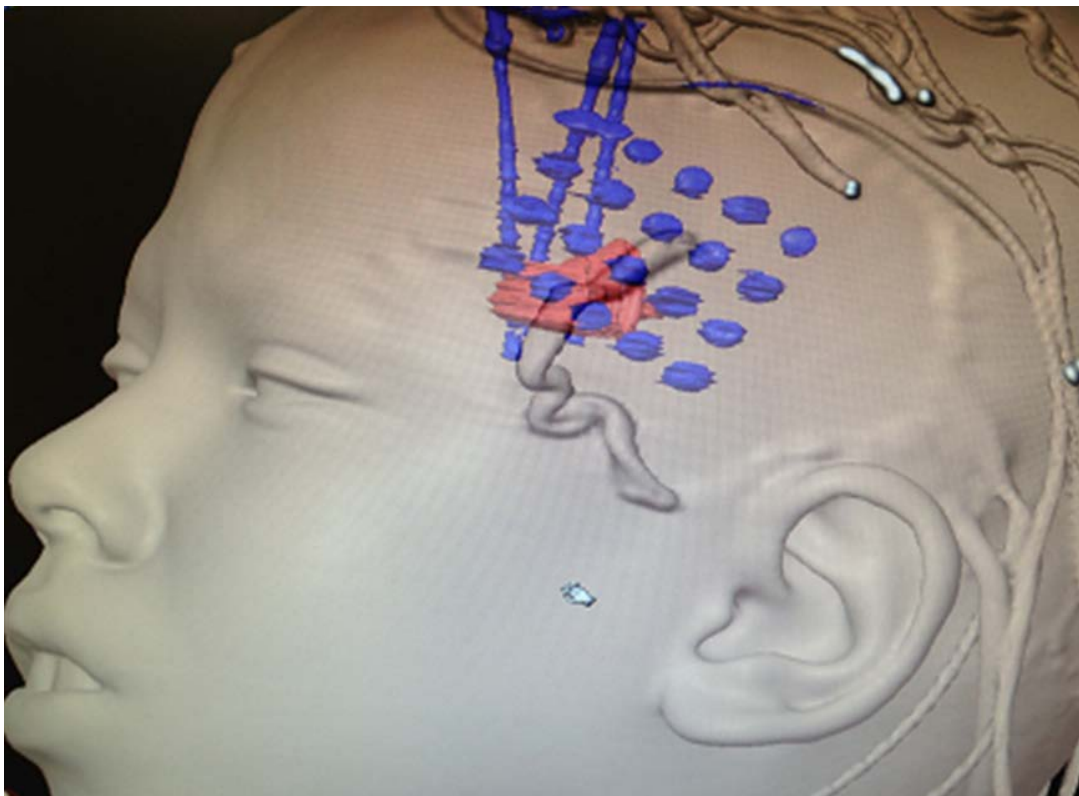


Figura 5: Reconstrucción postquirúrgica en 3D de la manta y electrodos profundos con la zona epileptógena en rojo.

V.7.6.2. Protocolo de implantación de electrodos profundos:

La implantación de electrodos profundos se realiza según la técnica de estereoelectroencefalografía (SEEG) con un sistema de neuronavegación sin marco empleando el brazo articulado VarioGuide®. (BrainLAB AG, Feldkirchen, Alemania) [81].

Se realiza la implantación bajo anestesia general, mediante neuronavegación 3D guiada por la VarioGuide®. Para la planificación, se utilizan diferentes técnicas de imagen como RM, angio TAC o angio RM. La secuencia con contraste sirve para visualizar los vasos sanguíneos, minimizando los riesgos de un eventual sangrado. Las imágenes son transferidas de la estación de trabajo al navegador en quirófano para la realización de la cirugía. (Figura 6)

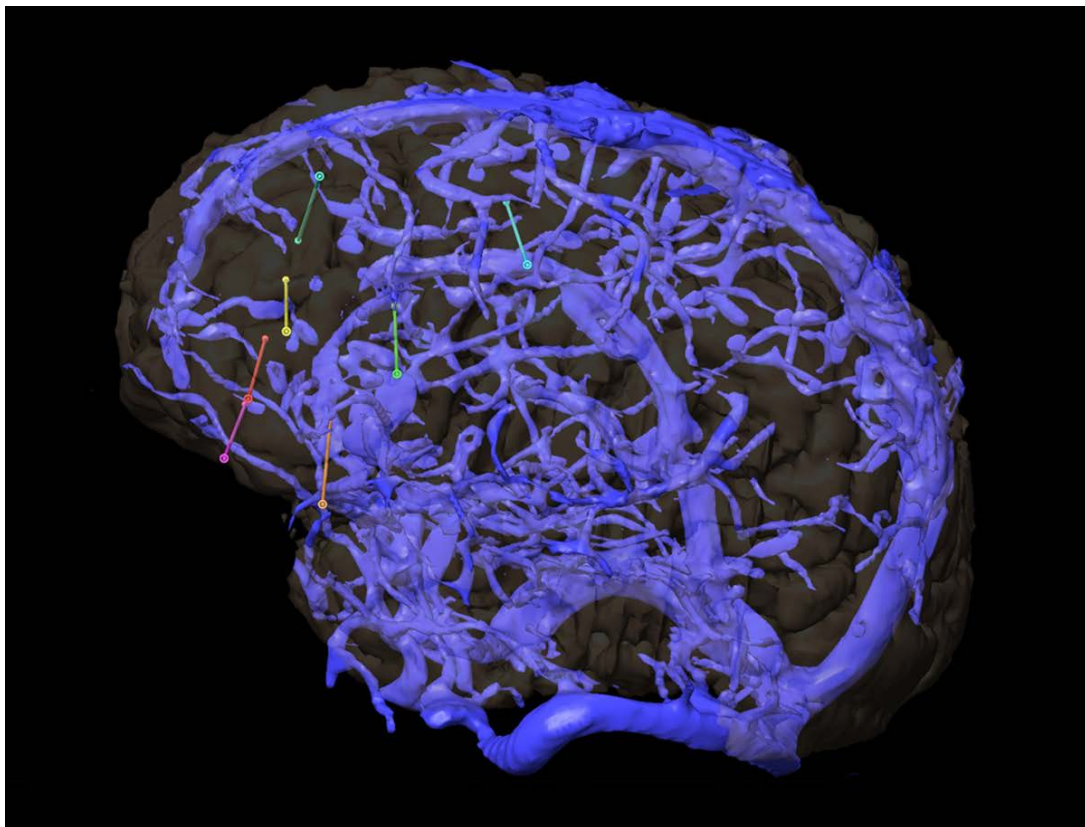


Figura 6: Imagen del navegador con la planificación trayectorias de los electrodos profundos evitando coincidir con venas en la Angio RM.

La cabeza del paciente se fija al cabezal de Mayfield®, acto seguido se procede al lavado del cuero cabelludo y se procede el registro con el sensor de infrarrojos en la región facial y frontal, añadiendo varios puntos de registro con el puntero, en otras zonas del cráneo para aumentar la precisión del registro. Posteriormente al registro, se realiza la fijación del brazo articulado (VarioGuide®) al cabezal de Mayfield® y el navegador orienta el movimiento de una de las 4 articulaciones de la VarioGuide® hasta llegar al punto coincidente con la trayectoria de entrada del electrodo. Mediante las indicaciones de neuronavegador, se fijan las articulaciones de la VarioGuide® dirigida a la trayectoria en los distintos planos. (Figura 7) Posteriormente se introduce una cánula en la VarioGuide® para dar estabilidad durante la trepanación (Figura 8) y se realiza UN minitrépano de 2,5 mm de diámetro con el drill y el motor colibrí. (Figura 9) A continuación, se procede a la coagulación dural con coagulación monopolar (figura 10) y se introduce un tornillo de aproximadamente 20 mm, 25mm o 30 mm (según el grosor del espesor craneal) que se atornilla al cráneo (Figura 11). Finalmente, se mide la distancia de introducción del electrodo con el puntero del navegador (Figura 12) y se crea la trayectoria del electrodo en el parénquima cerebral, con la introducción de un estilete que guiará su posicionamiento (Figura 13).

Posteriormente, se introduce el electrodo (Figura 14) y realiza su fijación al tornillo (Figura 15) y se repite la maniobra para todas las trayectorias planificadas. Al final de la cirugía, se despierta al paciente en quirófano y se le traslada a la UCI. El mismo día, se realiza un TAC posquirúrgico para comprobar la localización de los electrodos en los puntos deseados, realizar la fusión de imágenes y determinar la precisión de la implantación (Figura 16) y una reconstrucción en 3D de los electrodos con los giros cerebrales. (Figura 17)

En los casos en los que se implanta electrodos profundos sobre la manta de electrodos subdurales, en primer lugar, se realiza la craneotomía y, antes de la apertura de la duramadre, se posiciona la VarioGuide® y se realiza una pequeña apertura en la duramadre para la introducción del electrodo profundo, sin salida abundante de LCR y así evitar el desplazamiento del cerebro y aumentar la precisión. Posteriormente a la implantación de los electrodos profundos, se abre la duramadre y se implanta la manta de electrodos subdurales.

PROTOCOLO DE IMPLANTACIÓN DE ELECTRODOS PROFUNDOS.



Figura 7: Foto de la VarioGuide®

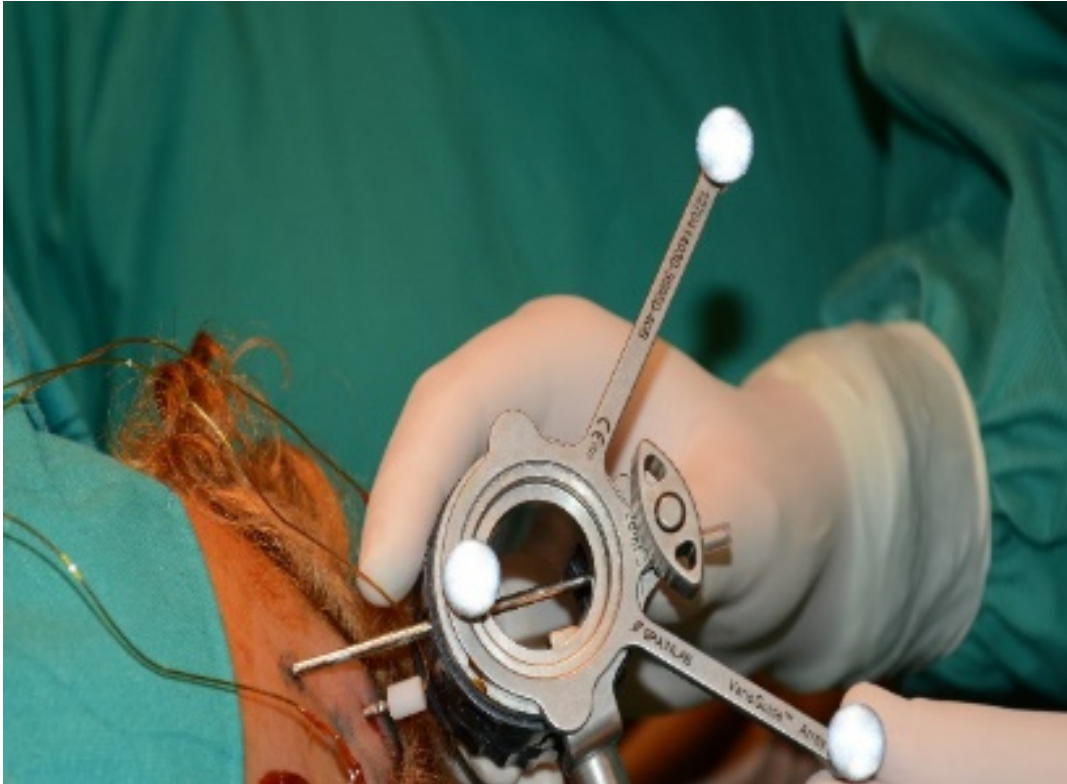


Figura 8: Introducción de la cánula



Figura 9: Minitrépano de 2,5 mm.



Figura 10: Coagulación de la dura madre.

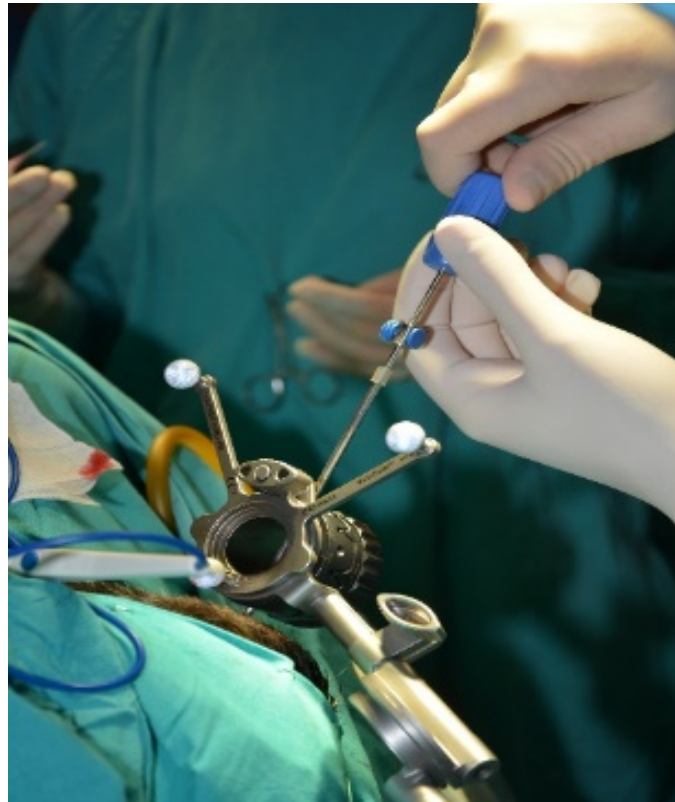


Figura 11: Introducción del tornillo.

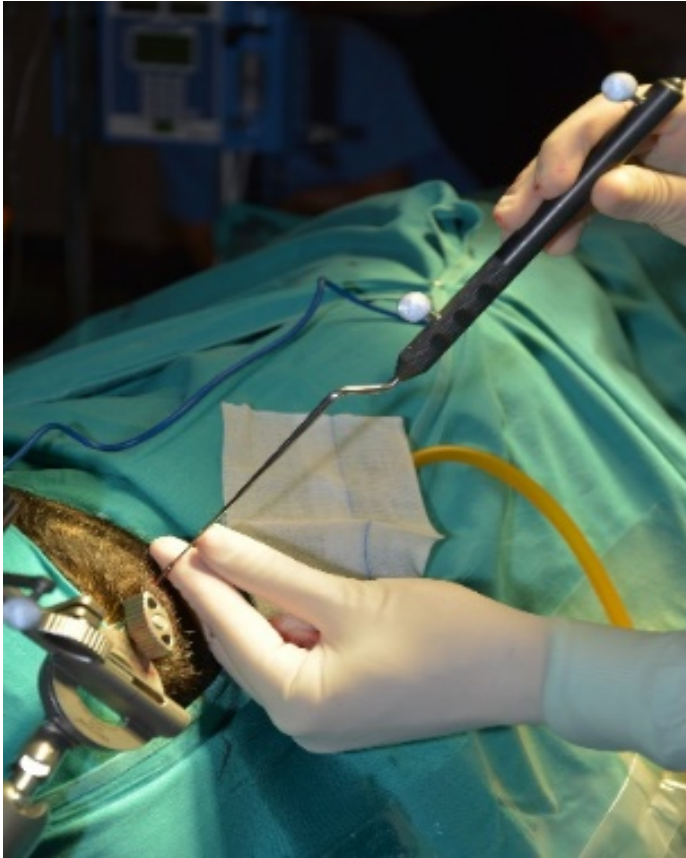


Figura 12: Medida de la distancia al objetivo con el puntero.



Figura 13: Estilete guía del electrodo.



Figura 14: Introducción del electrodo.



Figura 15: Fijación del electrodo al tornillo.

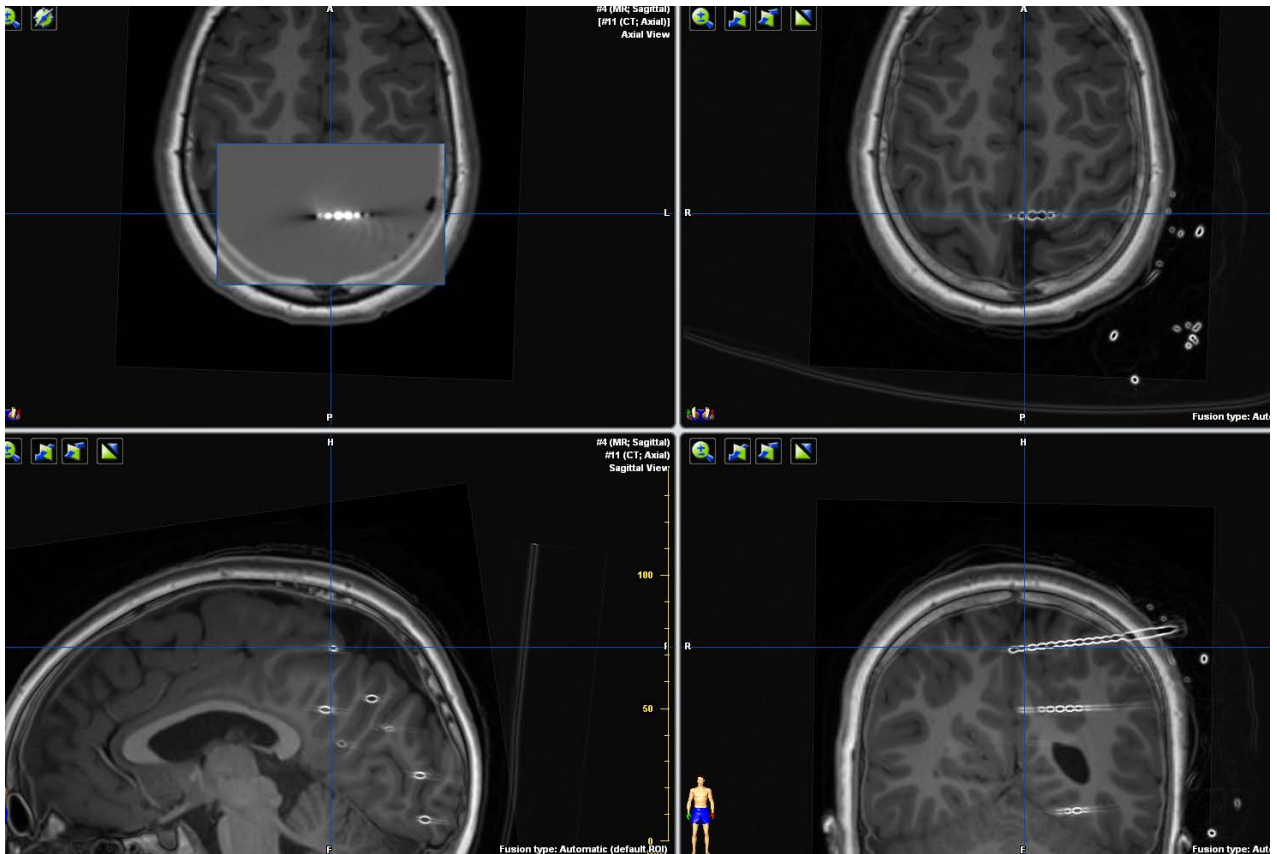


Figura 16: Fusión de la RM prequirúrgica con el TAC postquirúrgico para la visualización de los electrodos profundos.

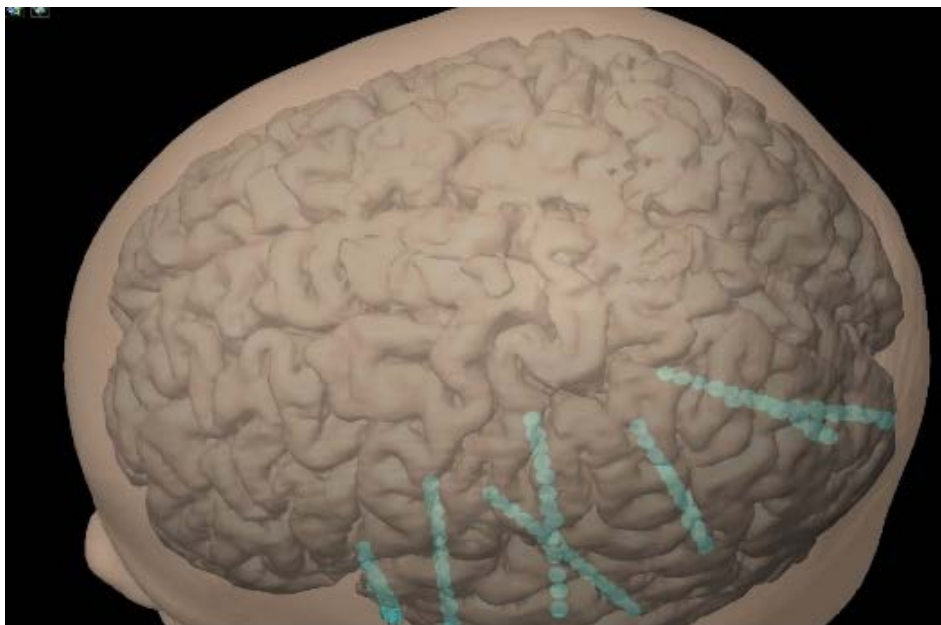


Figura 17: Reconstrucción en 3D de los electrodos profundos con los surcos y giros cerebrales.

V.8. Protocolo de cirugía resectiva.

La resección quirúrgica se realiza con una técnica similar a la utilizada en cualquier resección intracerebral, mediante la utilización de microscopio, técnicas microquirúrgicas, con coagulación bipolar y neuronavegación.

Bajo anestesia general, en los casos en que se haya implantado una manta de electrodos subdurales, se realiza la reapertura de la craneotomía, confirmando la correcta colocación de los electrodos tras el registro crónico. Las displasias corticales focales (DCF) no se visualizan bien y, cuando lo hacen, están mal definidas, sin llegar a visualizar de forma completa la displasia y sin poder delimitar los bordes de la lesión. Como estas lesiones no se visualizan de forma macroscópica, la navegación y la correlación de los surcos y giros permiten saber por dónde delimitar la resección quirúrgica a lo largo de la cirugía, para resecar con precisión la zona epileptógena.

En las displasias rolándicas, realizamos la localización extra e intraoperatoria del surco central, con una tira de electrodos posicionada perpendicularmente al giro pre y postcentral, buscando la reversión de fase del potencial, utilizando potenciales evocados del nervio mediano. La estimulación cortical se realiza mediante la aplicación directa sobre el córtex a explorar, de un electrodo bipolar cuyos polos distan 5 mm, y que proporciona una corriente de 0.5 a 15 mA de intensidad. Los estímulos utilizados son pulsos rectangulares bifásicos, con una duración de pulso de 0.3 mseg. y una frecuencia de 50 Hz, en trenes de 2-5 seg. de duración (Ojemann Cortical Stimulator 1, Radionics, EUA).

La estimulación de la corteza motora primaria induce una respuesta motora del miembro contralateral o de la hemiface correspondiente. Durante la fase de resección de la displasia en zona motora primaria realizamos la estimulación subcortical para identificar la vía piramidal.

Al final de la cirugía, el tejido resecado es enviado y analizado por el servicio de patología del HIUNJ, con reconocida experiencia en el análisis de DCF.

En el caso de la implantación, exclusivamente, de los electrodos profundos, se retiran los electrodos con sedación en la sala de Video EEG y se realiza la intervención pasados 30 días tras la retirada de los electrodos. El tipo de craneotomía y la resección, se determinan con la información obtenida con el registro de los electrodos profundos.

Antes de la cirugía los pacientes y familiares fueron informados de la posibilidad del déficit neurológico con resección en zonas elocuentes y, debido a la refractariedad de la epilepsia y número elevado de crisis pluricotidianas, se decidió realizar la resección quirúrgica asumiendo el déficit neurológico.

En los pacientes con displasias rolándicas antes de la cirugía, se realizó RM funcional motora y sensitiva, tractografía y posteriormente mapeo extra e intraoperatorio con estimulación cortical de la zona motora y sensitiva con potenciales evocados somato sensoriales intraoperatorios.

En los casos de lesiones en la corteza occipital se realizó RM funcional visual y tractografía, antes de la cirugía, para predecir el grado de hemianopsia y cuadrantanopsia causado por la cirugía.

del

V.9. Seguimiento de pacientes

Habitualmente, los pacientes acuden a revisión al mes del alta, y a los tres, seis, y doce meses, y a partir del año se les revisa anualmente. En esta tesis se han recogido las variables de interés a los 3, 6, 12, 24, y 36 meses tras el alta. Se ha considerado aceptable la fecha de revisión para la temporalidad planificada en las variables de seguimiento de esta tesis si la diferencia de fechas no era mayor de ± 30 días.

V.10. Variables de estudio

V.10.1. Variables descriptivas del paciente

- Fecha de nacimiento: dd/mm/aaaa.
- Sexo: niño/niña.
- Antecedentes familiares de epilepsia: Sí/No.
- Cirugía previa de epilepsia: Sí/No.

V.10.2. Variables descriptivas de la epilepsia del paciente

- Tipo de epilepsia: focal/generalizada.
- Tipo de crisis: Parcial simple/Parcial compleja/Generalizada/Jacksoniana.
- Frecuencia de crisis (mensual): Variable continua.
- Edad al inicio de los síntomas: dd/mm/aaaa.

- Fármacos antiepilépticos (FAEs) que toma el paciente en el momento de la cirugía: Ácido valproico, Lacosamida, Oxacarbamamazepina, Topiramato, Carbamazepina, Fenobarbital, Levetiracetam, Clobazam, Zonisamida, y Fenitoina. Cada uno de estos fármacos fue considerado como una variable con dos categorías: Sí/No.
- Número de FAE que toma el paciente en el momento de la cirugía: variable autocalculada (recuento de “Sí” de las variables FAEs que toma el paciente en el momento de la cirugía).

V.10.3. Variables de la exploración neuropsicológica

- Déficit motor: Sí/No.
- Déficit sensitivo: Sí/No.
- Deterioro cognitivo: Sí/No.
- Hemisferio dominante: Derecho/Izquierdo.

V.10.4. Variables de la exploración con RM prequirúrgica

- Localización: Frontal/Parietal/Occipital/Rolándica/Cíngulo/Fronto-parietal/Parieto-occipital.
- Hemisferio de la lesión: Derecho/Izquierdo.
- Coincidencia hemisferio de la lesión con hemisferio dominante: Sí/No.
- Engrosamiento cortical: Sí/No.
- Anormalidad en surcos y giros: Sí/No.
- Borramiento interface sustancia blanca-gris: Sí/No.
- Pérdida interdigitaciones sustancia blanca-gris: Sí/No.
- Disminución de volumen de la sustancia blanca: Sí/No.
- Aumento de la señal córtico subcortical: Sí/No.
- Signo de transmante: Sí/No.
- Sugestivo de displasia: Sí/No.
- RM Funcional: Elocuente/No elocuente.
- Elocuencia motora: Sí/No.
- Elocuencia sensitiva: Sí/No.
- Elocuencia visual: Sí/No.
- Elocuencia lenguaje: Sí/No.
- Tractografía: Alteración piramidal: Sí/No.

- Tractografía: Alteración visual: Sí/No.

V.10.5. Variables de la exploración con PET

- PET: Normal/Hipometabólico/Hipermetabólico.

V.10.6. Variables de la exploración con Video-EEG

- Video-EEG intercrítico, alteracion epileptógena: Sí/No.
- Video-EEG intercrítico, localización: Frontal/Parietal/Occipital/Rolándica/Cíngulo/Fronto-parietal/Parieto-occipital.
- Video-EEG intercrítico, alteracion epileptógena: Sí/No.
- Video-EEG intercrítico, localización: Frontal/Parietal/Occipital/Rolándica/Cíngulo/Fronto-parietal/Parieto-occipital.
- Coincidencia localización vídeo-EEG crítico e intercrítico: Sí/No.

V.10.7. Variables de la implantación de electrodos

- Electrodo subdurales: Sí/No.
- Número de mantas (si los electrodos son subdurales): Variable continua.
- Número de contactos (si los electrodos son subdurales): Variable continua.
- Electrodo profundos: Sí/No.
- Número de electrodos (si los electrodos son profundos): Variable continua.
- Electro-corticografía: Sí/No.
- Mapeo cortical: Sí/No.
- Tiempo de electrodos (días): Variable continua.
- Distancia euclidiana entrada (mm): Variable continua.
- Distancia euclidiana punta (mm): Variable continua.

V.10.8. Variables de complicaciones de la implantación de electrodos

- Hematoma epidural: Sí/No.
- Hematoma subdural: Sí/No.
- Hemorragia: Sí/No.
- Infección superficial: Sí/No.
- Infección profunda: Sí/No.
- Edema: Sí/No.
- Rotura de electrodo: Sí/No.

V.10.9. Variables de la intervención quirúrgica

- Localización: Frontal/Parietal/Occipital/Rolándica/ Cíngulo/Fronto-parietal/Parieto-occipital.
- Volumen (cc): variable continua.
- Anatomía patológica: IA/IB/IIA/IIB
- Fecha de la cirugía: (dd/mm/aa)
- Edad del paciente al realizar la Cirugía (años): variable continua.

V.10.10. Variables de complicaciones de la intervención quirúrgica

- Hematoma epidural: Sí/No.
- Hematoma subdural: Sí/No.
- Hemorragia: Sí/No.
- Infección superficial: Sí/No.
- Infección profunda: Sí/No.
- Edema: Sí/No.
- Déficit visual: Sí/No.
- Déficit motor: Sí/No.
- Déficit sensitivo: Sí/No.

V.10.11. Variables de la visita a los tres meses

- Número de Fármacos antiepilépticos (FAEs): variable continua.
- Estadio Engel: Ia/Ib/Ic/Id/IIa/IIb/IIc/IId/IIIa/IIIb/IVa/IVb/IVc.

V.10.12. Variables de la visita a los seis meses

- Número de FAEs: variable continua.
- Estadio Engel: Ia/Ib/Ic/Id/IIa/IIb/IIc/IId/IIIa/IIIb/IVa/IVb/IVc.

V.10.13. Variables de la visita a los doce meses

- Número de FAEs: variable continua.
- Estadio Engel: Ia/Ib/Ic/Id/IIa/IIb/IIc/IId/IIIa/IIIb/IVa/IVb/IVc.
- RM: resección completa/resección incompleta.

V.10.14. Variables de la visita a los 24 meses

- Número de FAEs: variable continua.
- Estadio Engel: Ia/Ib/Ic/Id/IIa/IIb/IIc/IId/IIIa/IIIb/IVa/IVb/IVc.

V.10.15. Variables de la visita a los 36 meses

- Número de FAEs: variable continua.
- Estadio Engel: Ia/Ib/Ic/Id/IIa/IIb/IIc/IIId/IIIa/IIIb/IVa/IVb/IVc.

V.10.16. Otras variables

Además de las variables mencionadas, se recogieron como variables cualitativas algunos aspectos de las complicaciones de la implantación de los electrodos y de la resección quirúrgica. Se considera que existe una complicación cuando aparece un evento no deseado e inesperado, y que no necesariamente se produce en todos los pacientes como una infección.

Otra variable que se recoge es el déficit neurológico. El déficit neurológico causado por la cirugía en zonas elocuentes no es una complicación, sino una consecuencia esperada que inevitablemente se produce (ejemplo: hemianopsia en lobectomía occipital) pero que, en principio, compensa la mejoría en la epilepsia. Esta variable se recoge tanto durante el ingreso del paciente como a lo largo del seguimiento.

V.11. Recogida de datos

Se diseñó una base de datos en Microsoft Excel® que recogía todas las variables del estudio. La base de datos contenía filtros y restricciones para minimizar la probabilidad de cometer errores en la introducción de datos. La base de datos fue completada a partir de la información contenida en las historias clínicas de los sujetos de estudio.

V.12. Análisis estadístico

Dado que los datos se recogieron en la base de datos Microsoft Excel®, con este programa se realizó la primera depuración de datos. A continuación, se llevó a cabo la recodificación de variables y la creación de nuevas variables (e.g., edad a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de la cirugía y de las visitas subsiguientes, número de fármacos antiepilépticos, o categorización de variables continuas, entre otras). La base de datos en Excel, se exportó a SPSS® para llevar a cabo el análisis estadístico. Algunas variables fueron recodificadas o creadas en SPSS®.

Se ha realizado el análisis descriptivo de cada variable. Las variables cualitativas o categóricas se han expresado mediante porcentajes. En las variables cuantitativas se estudió primero la normalidad de la distribución de cada variable mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra. Cuando la variable tiene una distribución normal, los estadísticos descriptivos utilizados deben ser la media y la desviación estándar (DE). Cuando la variable no tiene distribución normal, se debe presentar la mediana y el rango intercuartílico (P25-P75). Sin embargo, para ilustrar mejor la descripción de la muestra, se expresan los estadísticos de centralización y dispersión habituales de las variables con distribución normal y no normal indicando el tipo de distribución en las tablas de resultados correspondientes.

Para estudiar la asociación entre variables categóricas, se han realizado los análisis bivariantes mediante el test de la chi-cuadrado de Pearson o, cuando había 5 ó menos observaciones en alguna de las categorías, mediante el test exacto de Fisher. Este análisis se ha realizado para estudiar la asociación de las variables volumen quirúrgico extirpado, localización de la displasia, anatomía patológica de la displasia, cirugía previa para la epilepsia, e identificación de lesión por RM con el resultado quirúrgico, definido como extirpación total según la RM a los 12 meses y como estadio I de Engel (sin crisis discapacitantes) a los 24 meses de la cirugía. También se estudió la asociación entre las dos variables de resultado: extirpación total según la RM a los 12 meses y estar en estadio I de Engel a los 24 meses de la cirugía.

En los análisis de concordancia entre observaciones, se diseñó la matriz de observaciones a partir de la cual se calculó el índice Kappa de Cohen [82].

Para calcular la precisión en la colocación de electrodos se calculó la distancia euclidiana del punto en el que estaba colocada la entrada del electrodo en la cortical interna del hueso craneal y la punta del electrodo comparando con el punto en el que debería estar colocado según TAC. La medición del error en milímetros se llevó a cabo utilizando el programa Iplan del neuronavegador para cada electrodo en los cortes axiales, sagitales y coronales. La distancia euclidiana se calculó como la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de la distancia entre la punta del electrodo y el punto teórico donde debería estar colocado, medida en las tres coordenadas espaciales, x, y, z, según la fórmula: $distancia\ euclidiana = \sqrt{\Delta x^2 + \Delta y^2 + \Delta z^2}$ en la que:

- Δx es la distancia en mm en el plano x (axial) entre la punta del electrodo según el TAC y el punto en el que debería haber sido implantado.

- Δy es la distancia en mm en el plano y (coronal) entre la punta del electrodo según el TAC y el punto en el que debería haber sido implantado.
- Δz es la distancia en mm en el plano z (sagital) entre la punta del electrodo según el TAC y el punto en el que debería haber sido implantado.

En consecuencia, la distancia euclidiana mide el error de implantación del electrodo como la distancia entre el punto de implantación perfecta y el punto en el que realmente se ha implantado.

La distancia euclidiana es una variable continua que se categorizó en tres categorías (<2 mm, 2 - 5 mm, y >5 mm) utilizando el criterio de González-Martínez y cols. [83], y en categorías de 1 en 1 mm.

Para los contrastes de hipótesis sobre la diferencia entre la implantación teórica perfecta (distancia 0) y la distancia euclidiana observada, se utilizó la t de Student para análisis de datos pareados, siguiendo la metodología descrita por Smith y cols. [84]. Además del cálculo para la precisión de la punta del electrodo, se hizo el mismo cálculo para la precisión de la entrada del electrodo en la cortical externa del hueso craneal.

En todos los contrastes de hipótesis se ha utilizado un nivel de significación $\alpha=0,05$ y una potencia estadística $(1-\beta)=0,8$. Los análisis estadísticos han sido realizados con las funciones estadísticas de Microsoft Excel[®] 2010 y con SPSS[®] 20.

V.13. Aspectos éticos

La metodología de recogida de datos realizada garantiza la confidencialidad de los datos de los sujetos y cumple en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas y se registraron en una base de datos Excel. En esta base de datos, los pacientes se identificaron mediante un código que no permitía identificar al paciente. El doctorando dispuso de una tabla de equivalencia entre el código del paciente y la historia clínica para poder consultar la historia clínica en caso de que en la base de datos hubiese algún dato potencialmente erróneo. Una vez asegurada la calidad de los datos, la tabla de equivalencia fue

destruida. Ningún dato de la base de datos o de cualquier documento del estudio permite identificar a los pacientes.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo en el que se han incluido todos los pacientes con criterios de inclusión, no se ha podido producir sesgo de selección incluyendo más pacientes en los que la probabilidad de mejoría fuese mayor.

El Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del HIUNJ autorizó la realización del estudio.

VI. RESULTADOS

VI. RESULTADOS

VI.1. Descripción de la muestra.

Se incluyeron en el estudio 30 pacientes, el primero de los cuales fue intervenido quirúrgicamente el 8 de octubre de 2008 y el último, el 9 de junio de 2014. La mitad eran niños y la otra mitad, niñas. En 8 pacientes (26,7%), los síntomas de epilepsia empezaron cuando tenían menos de un año de edad, en 14 (46,7%) cuando tenían entre 1 y 4 años de edad, y en los otros 8 (26,7%), cuando tenían cinco años o más (Tabla 4). En promedio, las crisis epilépticas empezaron a los 3,6 años de edad, pero en el paciente en el que más precozmente aparecieron fue a los dos meses de edad y en el que más tarde se iniciaron fue a los 15,4 años (Tabla 4). La edad media de los pacientes en el momento de la cirugía fue de 10,2 años. El paciente más joven fue operado cuando tenía 3,3 años, y el paciente más mayor cuando estaba a punto de cumplir 18 años (Tabla 5). Por tramos de edad, 7 (23,3%) pacientes tenían menos de 5 años de edad, 14 (46,7%) tenían entre 5 y 13 años, y 9 (30%) pacientes tenían 14 años o más (Tabla 4).

Sólo dos (6,7%) pacientes tenían antecedentes familiares de epilepsia, y 7 (23,3%) habían sido intervenidos previamente por su epilepsia sin electrodos intracraneales. (Tabla 4). El tipo de crisis más frecuente fue la crisis parcial en 24 (80%) pacientes, seguida de las crisis jacksonianas en 5 (17%), y sólo un paciente (3,3%), tenía crisis generalizada (Tabla 4). En promedio, los pacientes tenían unas 200 crisis al mes, un 25% presentaba menos de 60 crisis al mes, y otro 25% presentaba más de 300 crisis al mes. El paciente con menor frecuencia de crisis presentaba 10 crisis al mes, y el que más, 500 crisis al mes (Tabla 5).

En el momento de la cirugía, los fármacos antiepilépticos (FAE) que recibían los pacientes eran ácido valproico, Lacosamida, Oxacarbamazepina, Topiramato, Carbamazepina, Fenobarbital, Levetiracetam, Clobazam, Zonisamida, y Fenitoina. De éstos, el más utilizado era Clobazam, que lo tomaban 20 (66,7%) pacientes, seguido de Oxacarbamazepina y Levetiracetam, ambos utilizados por 17 (56,7%) pacientes. El FAE menos utilizado era el ácido valproico, utilizado sólo en un paciente (3,3%). Dos (6,7%) pacientes tomaban un fármaco, diez (33,3%) tomaban dos fármacos, nueve (30%) tomaban 3, seis (20%) tomaban 4, y 3 pacientes tomaban 5 FAEs simultáneamente (Tabla 4). En promedio, en el momento de la cirugía, los pacientes tomaban 2,93 FAEs simultáneamente (Tabla 5).

Tabla 4. Características basales de los pacientes (N=30) (variables categóricas)

Variable	n	%
Sexo		
Niño	15	50,00
Niña	15	50,00
Edad al comienzo de los síntomas		
< 1 año	8	26,67
1-4 años	14	46,67
≥ 5 años	8	26,67
Edad en el momento de la cirugía		
< 5 años	7	23,33
5-13 años	14	46,67
≥ 14 años	9	30,00
Antecedentes familiares de epilepsia		
No	28	93,33
Sí	2	6,67
Cirugía de epilepsia previa		
No	23	76,67
Sí	7	23,33
Tipo de crisis		
Generalizada	1	3,33
Jackson	5	16,67
Parcial compleja	24	80,00
Fármacos antiepilépticos que el paciente toma en el momento de la cirugía		
Ácido valproico	1	3,33
Lacosamida	8	26,67
Oxacarbamazepina	17	56,67
Topiramato	6	20,00
Carbamazepina	4	13,33
Fenobarbital	3	10,00
Levetiracetam	17	56,67
Clobazam	20	66,67
Zonisamida	9	30,00
Fenitoina	3	10,00
Número de fármacos antiepilépticos que el paciente toma en el momento de la cirugía		
1	2	6,67
2	10	33,33
3	9	30,00
4	6	20,00
5	3	10,00

Tabla 5. Características basales de los pacientes (N=30) (variables continuas)

Variable	Media	DE	Mediana	P25 - P75	Mínimo	Máximo
Edad al comienzo de los síntomas (años)*	3,61	3,36	3,00	0,98 - 5,09	0,18	15,44
Edad en el momento de la cirugía (años)*	10,20	5,04	9,14	5,80 - 15,69	3,29	17,89
Frecuencia de crisis (crisis/mes)**	196	163	135	60 - 300	10	500
Número de fármacos antiepilépticos [a]**	2,93	1,11	3,00	2 - 4	1	5

DE= desviación estándar; P25-P75= rango intercuartílico.

* Distribución normal; ** Distribución no normal (Prueba de Kolmogorov-Smirnov).

[a] Es el número de fármacos diferentes que tomaba el paciente en el momento de la cirugía.

VI.2. Exploraciones prequirúrgicas.

En la exploración neuropsicológica, 17 (56,7%) pacientes presentaban deterioro cognitivo detectados en la exploración neuropsicológica. Dos pacientes con displasia en zona motora presentaban un déficit motor, uno de los cuales tenía también deterioro cognitivo, ningún paciente tenía déficit sensitivo, y 12 (40%) pacientes no tenían ningún déficit ni deterioro cognitivo (Tabla 6).

Tabla 6. Exploración neuropsicológica prequirúrgica (N=30)

Variable	n	%
Déficit motor	2	6,67
Déficit sensitivo	0	0,00
Deterioro cognitivo	17	56,67
Normal	12	40,00

En todos los pacientes se realizó RM 3 teslas y la localización de la displasia por RM fue frontal en 12 (40%) pacientes, rolándica en 8 (26,6%), parietal en uno (3,33%), parieto-occipital en 4 (13,33%) y occipital en 5 (16,67%) pacientes (Tabla 7). El hemisferio en el que se localizaba la lesión fue el izquierdo en 17 (56,67%) pacientes y el derecho en 13 (43,33%). En 18 (60 %) pacientes, el hemisferio de la lesión localizada por RM y el hemisferio dominante era el mismo. En la muestra total, el hemisferio dominante era el izquierdo en 28 (93,3%) de los 30 pacientes (Tabla 7). En todos los pacientes estudiados (30 pacientes), los hallazgos de la exploración de RM eran

sugestivos de displasia. Los hallazgos morfológicos más frecuentes fueron borramiento de la interface sustancia blanca-gris, aumento de la señal córtico-subcortical, engrosamiento cortical, y anormalidad en surcos y giros.

Los hallazgos menos frecuentes en la RM fueron la disminución de volumen de la sustancia blanca y la pérdida de interdigitaciones en los giros cerebrales. El signo de transmante se observó en apenas un caso (4,3%) (Tabla 7).

Tabla 7. Exploración de Resonancia magnética prequirúrgica (N=30)

Variable	n	%
Localización		
Frontal	12	40,00
Rolándica	8	26,67
Parietal	1	3,33
Parieto-occipital	4	13,33
Occipital	5	16,67
Hemisferio de la lesión		
Izquierdo	17	56,67
Derecho	13	43,33
Hemisferio dominante		
Izquierdo	28	93,33
Derecho	2	6,67
Hemisferio de la lesión y dominante		
Mismo	18	60,00
Diferente	12	40,00
Hallazgos morfológicos		
Engrosamiento cortical	9	39,13
Anormalidad en surcos y giros	6	26,09
Borramiento interface sustancia blanca-gris	15	65,22
Pérdida interdigitaciones sustancia blanca-gris	2	8,70
Disminución de volumen de la sustancia blanca	3	13,04
Aumento de la señal córtico subcortical	11	47,83
Signo de transmante	1	4,35
Sugestivo de displasia	22	95,65
Hallazgos funcionales		
RM Funcional elocuente	24	80,00
Elocuencia motora	8	26,67
Elocuencia sensitiva	3	10,00
Elocuencia visual	9	30,00
Elocuencia lenguaje	5	16,67
Alteración piramidal (tractografía)	9	30,00
Alteración visual (tractografía)	10	33,33

La exploración funcional con RM mostró que la displasia estaba localizada en una zona elocuente en 24 (80%) pacientes. Se observó elocuencia visual en 9 (30%) pacientes, elocuencia motora en 8 (26,7%), elocuencia en el lenguaje en 5 (16,7%), y elocuencia sensitiva en 2 (6,67%) pacientes. La tractografía mostró alteración visual en 10 (33,3%) pacientes, y alteración piramidal en 9 (30,0%) (Tabla 7).

En todos los pacientes estudiados se realizó una tomografía por emisión de positrones (PET) que fue normal solamente en 2 (6,7%) pacientes, mostrando un foco hipometabólico en 22 (73,3%) pacientes, e hipermetabólico en 6 (20%) pacientes. El vídeo-electroencefalograma (VEEG) intercrítico localizó la alteración epileptógena en la región frontal en 5 (16,7%), fronto-parietal en 10 (33,3%), parietal en 2 (6,7%), parieto-occipital en 8 (26,7%) y rolándica en 5 (16,7%). El VEEG crítico localizó la alteración epileptógena en la región frontal en 4 (13,3%), fronto-parietal en 10 (33,3%), parietal en 3 (10%), parieto-occipital en 9 (30%) y rolándica en 4 (3,3%) (Tabla 8).

Tabla 8. Tomografía por emisión de positrones (PET) y vídeo electroencefalograma (VEEG) (N=30)

Variable	n	%
PET		
Normal	2	6,67
Hipometabólico	22	73,33
Hipermetabólico	6	20,00
VEEG intercrítico: localización de la alteración epileptógena		
Frontal	5	16,67
Fronto-parietal	10	33,33
Parietal	2	6,67
Parieto-occipital	8	26,67
Rolándica	5	16,67
VEEG crítico: localización de la alteración epileptógena		
Frontal	4	13,33
Fronto-parietal	10	33,33
Parietal	3	10,00
Parieto-occipital	9	30,00
Rolándica	4	13,33

De las 5 alteraciones epileptógenas que el VEEG intercrítico identificó como de localización frontal, el VEEG crítico identificó 4 de localización frontal y una de localización parietal (tabla 6). De las 10 localizaciones epileptógenas que el VEEG intercrítico situó en la región fronto-parietal, el VEEG crítico identificó 8 de localización fronto-parietal, una de localización parietal, y una de localización parieto-occipital. De las dos localizaciones epileptógenas que el VEEG intercrítico situó en la región parietal, el VEEG crítico identificó una en la región parietal y la otra en la región fronto-parietal. Las 8 alteraciones epileptógenas localizadas en la región parieto-occipital por el VEEG intercrítico, fueron localizadas por el VEEG crítico en la misma región. De las 5 alteraciones epileptógenas que el VEEG intercrítico localizó en la región rolándica, el VEEG identificó 4 de localización rolándica y una de localización fronto-parietal. La concordancia observada de la localización entre la identificada por VEEG intercrítico y VEEG crítico fue del 83,3% y el índice Kappa (concordancia observada menos concordancia esperada por azar) fue de 0,78 (Intervalo de confianza al 95%: 0,61-0,95 ($p < 0,0001$)) (Tabla 9).

Tabla 9. Concordancia de la localización de la alteración epileptógena entre vídeo electroencefalograma (VEEG) crítico e intercrítico (N=30)

		Localización según VEEG crítico					Total
		Frontal	Fronto-parietal	Parietal	Parieto-occipital	Rolándica	
Localización según VEEG intercrítico	Frontal	4		1			5
	Fronto-parietal		8	1	1		10
	Parietal		1	1			2
	Parieto-occipital				8		8
	Rolándica		1			4	5
Total		4	10	3	9	4	30

Concordancia observada: 83,33%.

Índice Kappa: 0,780 Intervalo de confianza al 95%: 0,606-0,954 ($p < 0,0001$).

VI.3. Implantación de electrodos.

A todos los pacientes estudiados (30 pacientes) les fueron implantados electrodos intracraneales: A 18 pacientes se les implantaron una combinación de mantas subdurales con electrodos profundos, a 6 pacientes se implantaron mantas de electrodos subdurales y a 6 pacientes solamente electrodos profundos. A 14 de los 24 pacientes a los que se les implantaron electrodos subdurales se les implantó una manta de electrodos, y a los otros 10, se les implantaron dos mantas.

Tabla 10. Implantación de electrodos.

Electrodos subdurales (N=24)	Nº pac.	%
Número de mantas		
1	14	58,33
2	10	41,67
Número de contactos		
20	11	45,83
30	3	12,50
40	10	41,67
Electrodos profundos con manta (N=18) sin manta(N=6)		
Número de electrodos profundos (111)		
3	8	33,33
4	8	33,33
5	3	12,50
7	1	4,17
8	3	12,50
9	1	4,17
Días implantados		
3	1	3,33
4	1	3,33
5	3	10,00
6	2	6,67
7	21	70,00
8	1	3,33
11	1	3,33

El tiempo mínimo de permanencia de los electrodos fue de 3 días en un (3,3%) paciente, y el tiempo máximo fue de 11 días en 1 (3,3%) paciente, siendo el tiempo de implantación de 7 días en la mayoría de los pacientes N=21 (70%) pacientes (Tabla 10).

VI.3.1. Precisión de la implantación de electrodos en el punto de entrada.

El error promedio de la implantación del electrodo profundo en el punto de entrada en la cortical interna del hueso craneal, medido como la distancia euclidiana entre el punto de entrada perfecto y el punto de entrada real según el TAC, fue de (media \pm DE) 3,15 mm \pm 1,69 mm (Figura 18). La media de las distancias euclidianas (diferencias entre el punto de entrada perfecto planeado, distancia 0, y el punto de entrada identificado por el TAC) fue estadísticamente mayor que 0 ($p < 0,0001$; T de Student para análisis de datos pareados). (Tabla 11)

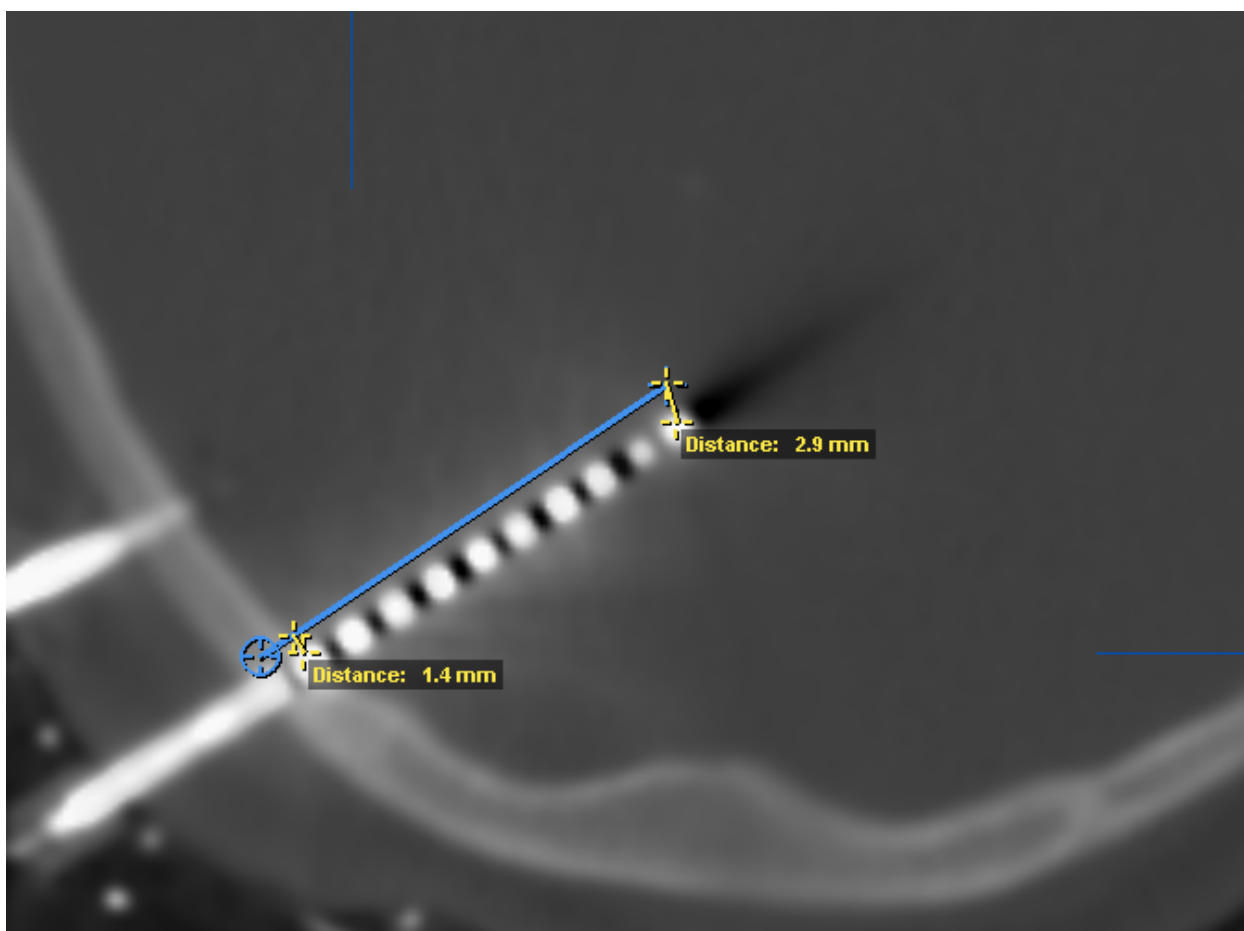


Figura 18: Medición de la diferencia entre la trayectoria planeada y la trayectoria real del electrodo en corte axial.

La distribución del error de implantación en el punto de entrada muestra un mínimo de 1,37 mm, un máximo de 6,96 mm, una mediana de 3,96 mm, un percentil 25 de 1,63 mm, y un percentil 75 de 3,83 mm. En 8 (33,3%) pacientes el error fue <2 mm, en 13 (54,2%) el error fue de entre 2 y 5 mm, y en 3 (12,5%) pacientes, fue >5 mm (Tabla 12).

Tabla 11. Distancia euclidiana del error medio de la implantación de los electrodos por paciente: Entrada del electrodo.

Paciente	Distancia (mm) en valor absoluto			
	x	y	z	euclidiana*
1	1,63	5,23	3,20	6,34
3	1,30	0,70	0,65	1,61
4	0,80	0,75	2,80	3,01
5	2,00	0,70	4,50	4,97
7	1,70	2,35	1,80	3,41
8	0,01	1,45	0,01	1,45
10	1,00	1,00	0,10	1,42
11	4,82	1,10	4,90	6,96
13	1,00	2,58	1,70	3,25
15	3,35	0,20	1,00	3,50
16	1,15	1,50	0,15	1,90
17	1,22	2,25	1,65	3,05
18	1,60	0,35	0,15	1,64
19	1,65	2,25	0,85	2,92
20	2,00	0,73	0,10	2,13
21	2,80	1,00	0,80	3,08
22	3,00	2,20	1,30	3,94
23	1,00	0,50	0,80	1,37
25	0,80	1,00	0,50	1,37
26	1,50	2,00	1,20	2,77
27	3,20	2,50	2,80	4,93
28	1,20	0,50	0,80	1,53
29	1,00	2,20	1,00	2,62
30	4,50	3,00	3,50	6,44
Media ± DE				3,15±1,69
p** =				0,000000004

* Distribución normal (Prueba de Kolmogorov-Smirnov).

** Cálculo de p para diferencia entre la implantación teórica perfecta en el punto de entrada del electrodo (distancia 0) y la distancia euclidiana observada (T de Student para análisis de datos pareados).

Tabla 12. Descripción del error en la implantación del electrodo en el sitio de entrada, medido como la distancia euclidiana entre el punto de entrada observada por TAC y el punto de entrada teórico perfecto (N=24).

Parámetro	Distancia euclidiana (mm) *	
Media	3,15	
Desviación estándar	1,69	
Mínimo	1,37	
Máximo	6,96	
Mediana	2,96	
Percentil 25	1,62	
Percentil 75	3,83	

Distancia euclidiana	n	%
< 2 mm	8	33,33
2 - 5 mm	13	54,17
> 5 mm	3	12,50
Total	24	100,00

* Distribución normal (Prueba de Kolmogorov-Smirnov).

El error en el punto de entrada no fue menor de 1 mm en ningún paciente, fue ≥ 1 mm y < 2 mm en 8 (33,3%), ≥ 2 mm y < 3 mm en 4 (16,7%), ≥ 3 mm y < 4 mm en 7 (29,2%), ≥ 4 mm y < 5 mm en 2 (8,33%), ≥ 5 mm y < 6 mm en 0 (0%), y ≥ 6 mm y < 7 mm en 3 (12,5%) pacientes (gráfico 1). El error fue < 3 mm en 12 (50%) pacientes, < 4 mm en 19 (79,2%), < 5 mm en 21 (87,5%), < 6 mm en 21 (87,5%), y < 7 mm en todos los pacientes (Tablas 13 y Tabla 14).

Tabla 13. Error de la implantación del electrodo en la entrada. Frecuencia.

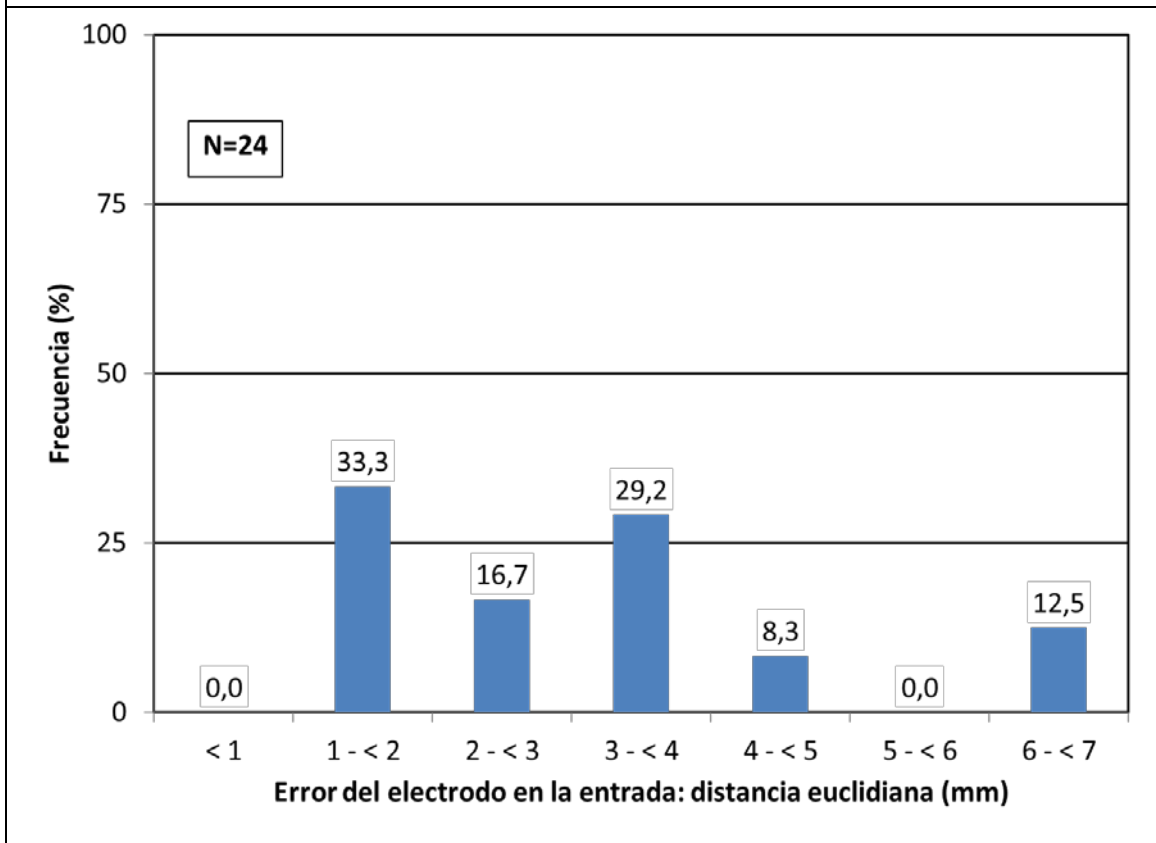
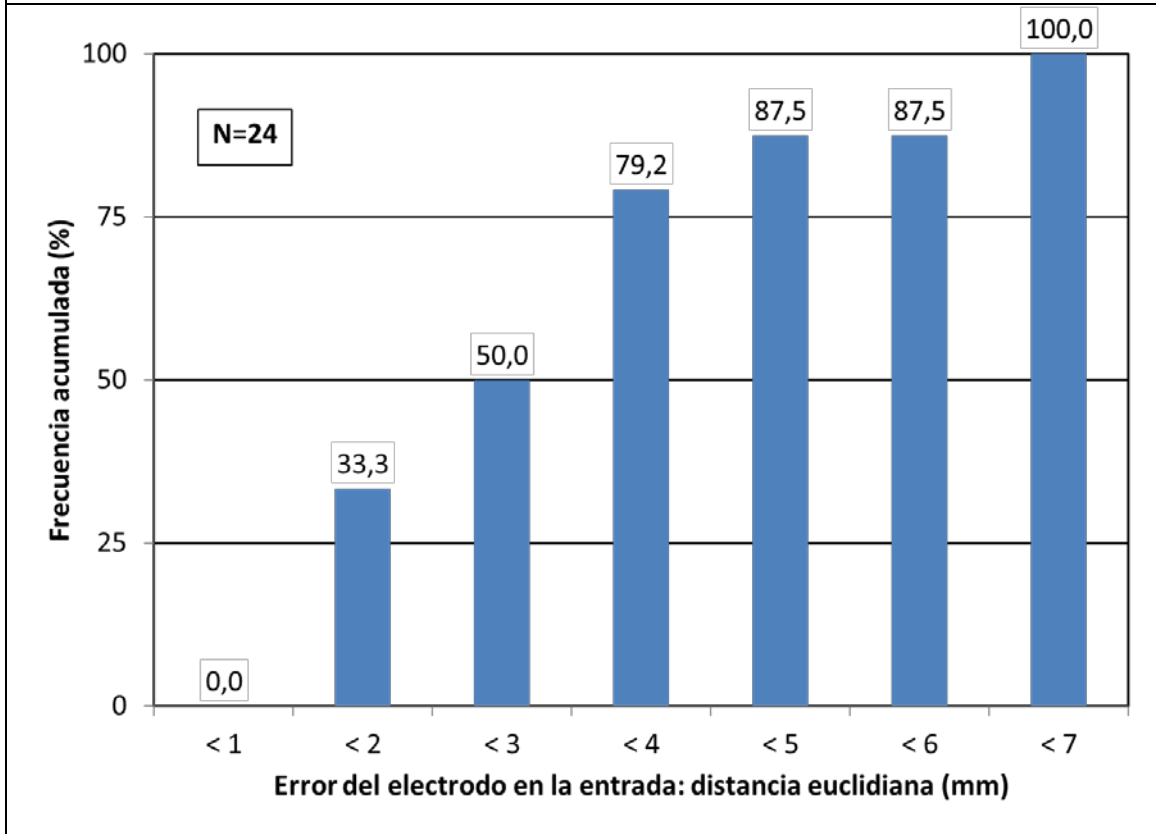


Tabla 14. Error de la implantación del electrodo en la entrada. Frecuencia acumulada.



VI.3.2. Precisión de la implantación de la punta del electrodo.

El error promedio de la implantación de la punta del electrodo profundo, medido como la distancia euclidiana entre la localización perfecta en el punto planificado y la localización real de la punta del electrodo según el TAC, fue de 2,55 mm \pm 1,43 mm (tabla 10). La media de las distancias euclidianas (diferencias entre el punto perfecto planeado, distancia 0, y la punta del electrodo localizada por el TAC) fue estadísticamente mayor que 0 ($p < 0,0001$; T de Student para análisis de datos pareados) (Tabla 15).

Tabla 15. Distancia euclidiana del error medio de la implantación de los electrodos por paciente: Punta del electrodo.

Paciente	Distancia (mm) en valor absoluto			
	x	y	z	euclidiana*
1	3,10	1,28	1,90	3,85
3	0,15	1,75	2,80	3,31
4	2,75	3,10	3,15	5,21
5	1,00	1,45	0,01	1,76
7	1,28	0,75	0,60	1,60
8	2,35	1,15	0,75	2,72
10	0,10	1,05	0,01	1,05
11	1,10	1,24	0,01	1,66
13	0,35	0,25	0,85	0,95
15	3,05	1,32	4,50	5,59
16	1,05	2,58	1,40	3,12
17	1,95	1,00	0,10	2,19
18	0,10	0,80	0,01	0,81
19	0,20	3,32	1,75	3,76
20	0,85	0,50	0,01	0,99
21	1,70	2,30	2,00	3,49
22	2,60	3,20	1,85	4,52
23	1,00	0,80	0,10	1,28
25	0,10	0,50	0,10	0,52
26	0,75	1,35	0,50	1,62
27	1,55	0,80	1,20	2,12
28	1,85	0,25	0,35	1,90
29	1,25	1,80	2,50	3,32
30	2,80	1,55	2,05	3,80
Media \pm DE				2,55 \pm 1,43
p** =				0,00000001

* Distribución normal (Prueba de Kolmogorov-Smirnov).

** Cálculo de p para diferencia entre la colocación teórica perfecta (distancia 0) y la distancia observada (T de Student para análisis de datos pareados).

La distribución del error de implantación de la punta del electrodo muestra un mínimo de 0,52 mm, un máximo de 5,59 mm, una mediana de 2,16 mm, un percentil 25 de 1,36 mm, y un percentil 75 de 3,69 mm. En 11 (45,8%) pacientes el error fue menor de 2 mm, en 11 (45,8%) el error fue de entre 2 y 5 mm, y en 2 (8,3%) pacientes, fue mayor de 5 mm (Tabla 16).

Tabla 16. Descripción del error en la implantación de la punta del electrodo, medido como la distancia euclidiana entre la ubicación observada por TAC y la ubicación teórica perfecta (N=24).

Parámetro	Distancia euclidiana (mm) *
Media	2,55
Desviación estándar	1,43
Mínimo	0,52
Máximo	5,59
Mediana	2,16
Percentil 25	1,36
Percentil 75	3,69

Distancia euclidiana	n	%
< 2 mm	11	45,83
2 - 5 mm	11	45,83
> 5 mm	2	8,33
Total	24	100,00

* Distribución normal (Prueba de Kolmogorov-Smirnov).

El error en la ubicación de la punta del electrodo fue <1 mm en 4 (16,7%) pacientes, fue ≥ 1 mm y <2 mm en 7 (29,2%), ≥ 2 mm y <3 mm en 3 (12,5%), ≥ 3 mm y <4 mm en 7 (29,2%), ≥ 4 mm y <5 mm en 1 (4,2%), y ≥ 5 mm y <6 mm en 2 (8,3%) pacientes (gráfico 3). El error fue <2 mm en 11 (45,8%) pacientes, <3 mm en 14 (58,3%), <4 mm en 21 (87,5%), <5 mm en 22 (91,7%), y <6 mm en todos los pacientes (Tablas 17 y Tabla 18).

Tabla 17. Error de la implantación de la punta del electrodo. Frecuencia.

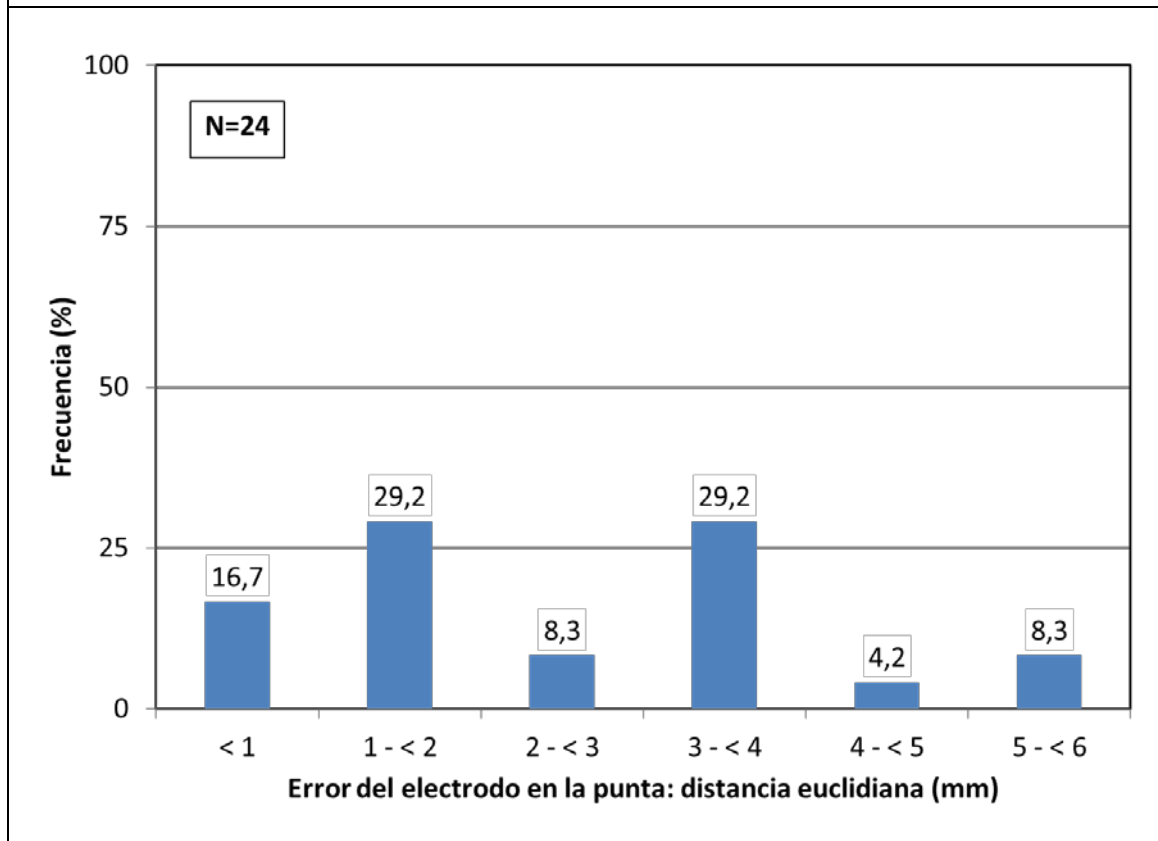
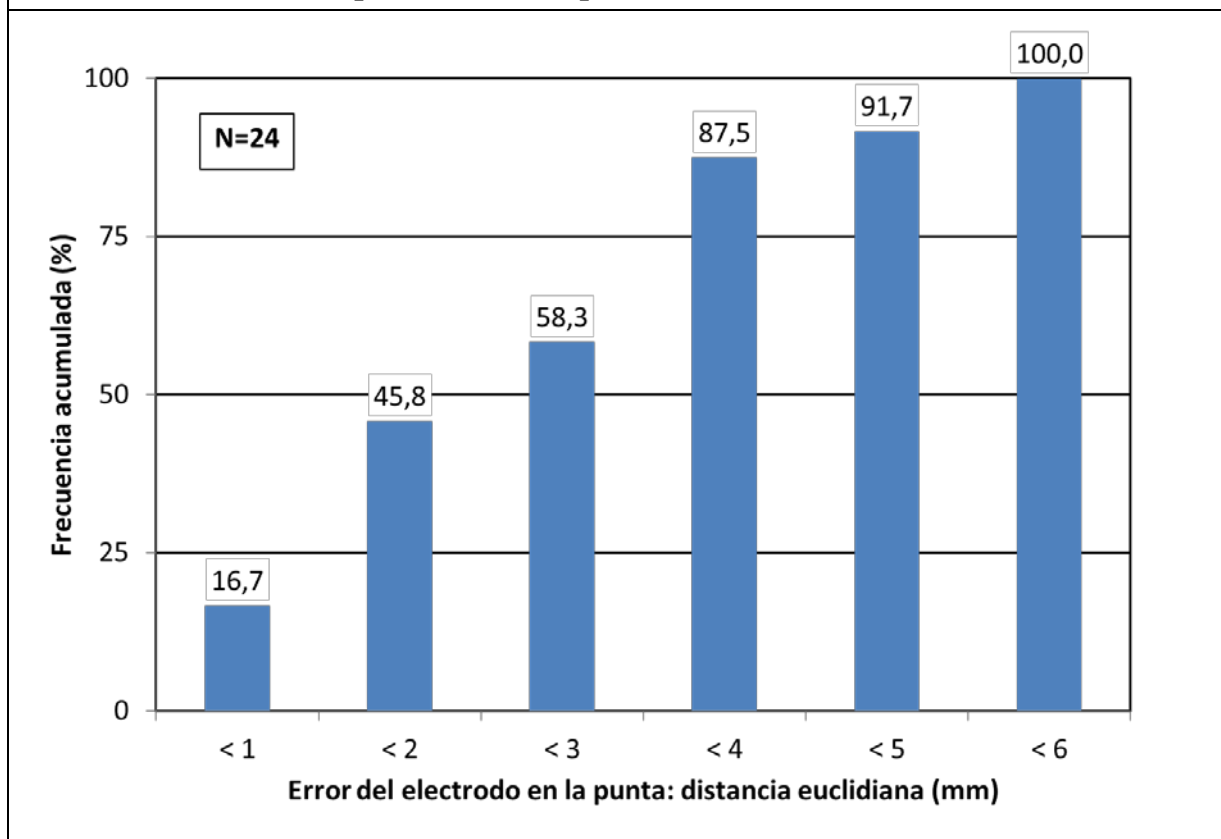


Tabla 18. Error de la implantación de la punta del electrodo. Frecuencia acumulada.



VI.4. Cirugía

VI.4.1. Hallazgos de la cirugía

De los 30 pacientes intervenidos, en 12 (40%) la lesión reseçada estaba en región frontal, en 7 (23,3%) en región rolándica, en 6 (20%) en región occipital, en 3 (10%) en región parietal, y en 2 (6,7%) en región parieto-occipital. En promedio, el volumen de tejido cerebral reseçado fue de 62,2 cc (mediana: 50 cc; P25: 35 cc; P75: 85 cc). Al paciente con el mínimo volumen de resección se le resecaron 20 cc, y al paciente que se le resecó el máximo volumen, se le resecaron 150 cc (Tabla 19).

Tabla 19. Cirugía (N=30)

Localización de la lesión	n	%
Frontal	12	40,00
Rolándica	7	23,33
Parietal	3	10,00
Parieto-occipital	2	6,67
Occipital	6	20,00

Volumen extirpado (cc)*	
Media	62,17
DE	34,13
Mediana	50
P25-P75	35 - 85
Mínimo	20
Máximo	150

DE= desviación estándar; P25-P75= rango intercuartílico.

* Distribución no normal (Prueba de Kolmogorov-Smirnov).

En los resultados del análisis de la anatomía patológica de las piezas quirúrgicas se observó la presencia de displasia cortical focal en todos los pacientes. En 4 pacientes la displasia fue tipo IA, en 8 pacientes tipo IB, en 8 pacientes tipo IIA, y en 10 pacientes tipo IIB (Tabla 20).

Tabla 20. Anatomía patológica (N=30)

Tipo de displasia	n	%
IA	4	13,33
IB	8	26,67
IIA	8	26,67
IIB	10	33,33

VI.4.2. Resultados de la cirugía

En el control con RM realizado al año de la cirugía, la resección de la displasia fue completa en 24 (80%) pacientes e incompleta en 6 (20%) (Tabla 21).

Tabla 21. Resultados de la cirugía al año. Control mediante RM (N=30)

RM al año	n	%
Resección completa	24	80,00
Resección incompleta	6	20,00

A los 3 meses y 6 meses de la cirugía, 25 (83,3%) pacientes estaban libres de crisis desde la cirugía (estadio I de Engel). Este número fue de 24 (80%) a los 12 y 24 meses. En el mes 36, en el que el seguimiento alcanzó a 26 pacientes, 18 (69,3%) seguían en el estadio I de Engel (Tabla 23 y Tabla 24).

En el estadio II de Engel (crisis ocasionales) estaban 3 (10 %) pacientes a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía, proporción que disminuyó al 6,7% a los 24 meses, y aumentó al 19,2% en el mes 36. En el estadio III de Engel (mejoría significativa) estaban 2 (6,7 %) pacientes a los 3 y 6 meses de la cirugía, proporción que cambió al 10% a los 12 meses, al 13,3% en el mes 24, y al 11,5% en el mes 36. A lo largo del periodo de seguimiento del estudio no hubo ningún paciente en el estadio IV de Engel (mejoría no significativa) (Tabla 23 y Tabla 24).

En los 6 pacientes que persistieron con crisis después de la cirugía, en 2 casos la lesión estaba localizada en zona rolándica, en 2 casos en lóbulo frontal izquierdo, en 1 caso en región parietooccipital derecha.

En los pacientes con lesión en el lóbulo frontal izquierdo en relación con la zona de lenguaje, se realizó una lobectomía frontal izquierda, a medida, respetando la zona de Broca y 3 pacientes están libres de crisis. En los otros 2 casos, los pacientes presentaron una mejoría significativa de las crisis, sin embargo, no están libres de crisis. En estos casos, además de las displasias ser muy extensas, había un solapamiento de la displasia con la zona de lenguaje, no siendo posible realizar una resección completa.

En otro caso con persistencia de crisis (Engel III), la displasia era muy extensa (multilobar), realizándose en los 2 casos una resección incompleta.

El número de FAEs que tomaban los pacientes diariamente disminuyó de un promedio de $2,9 \pm 2,1$ antes de la cirugía a $1,2 \pm 0,4$ a los 24 meses de la cirugía ($p < 0,0001$) (Tabla 22).

Tabla 22. Fármacos antiepilépticos tomados simultáneamente

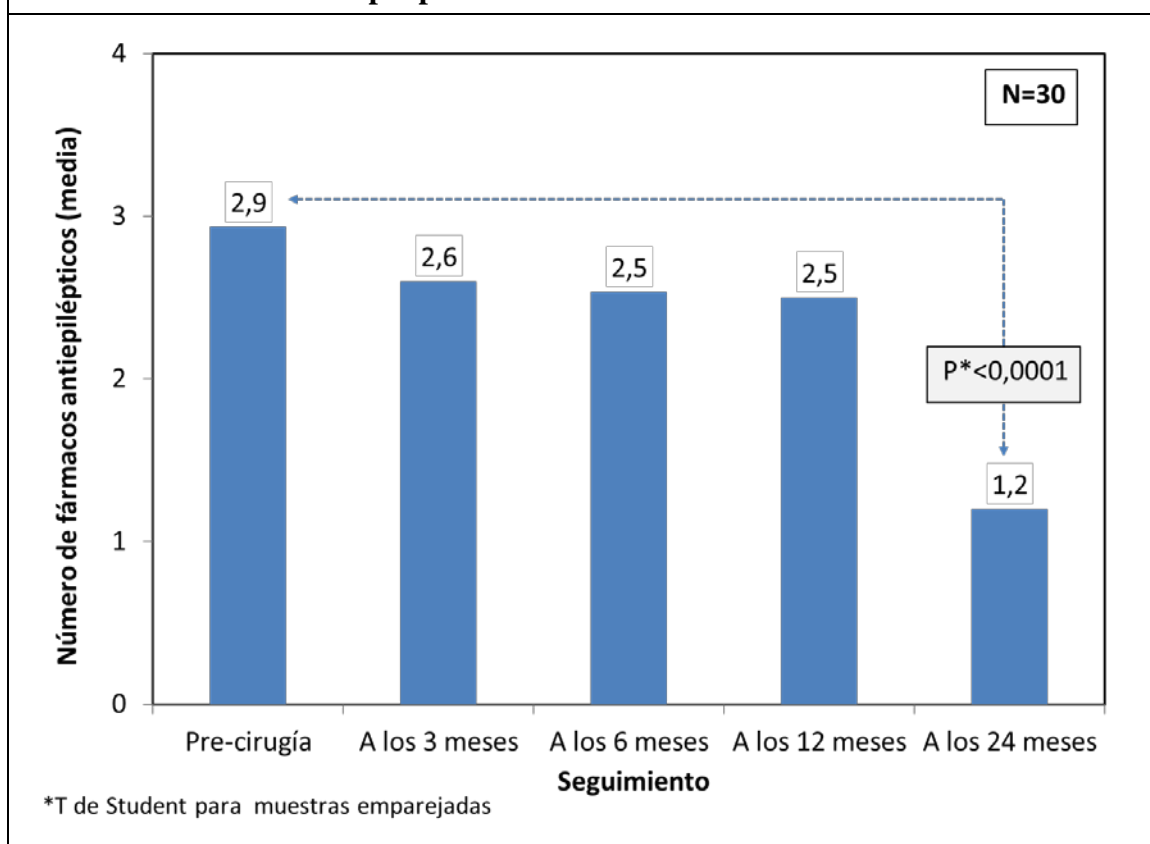
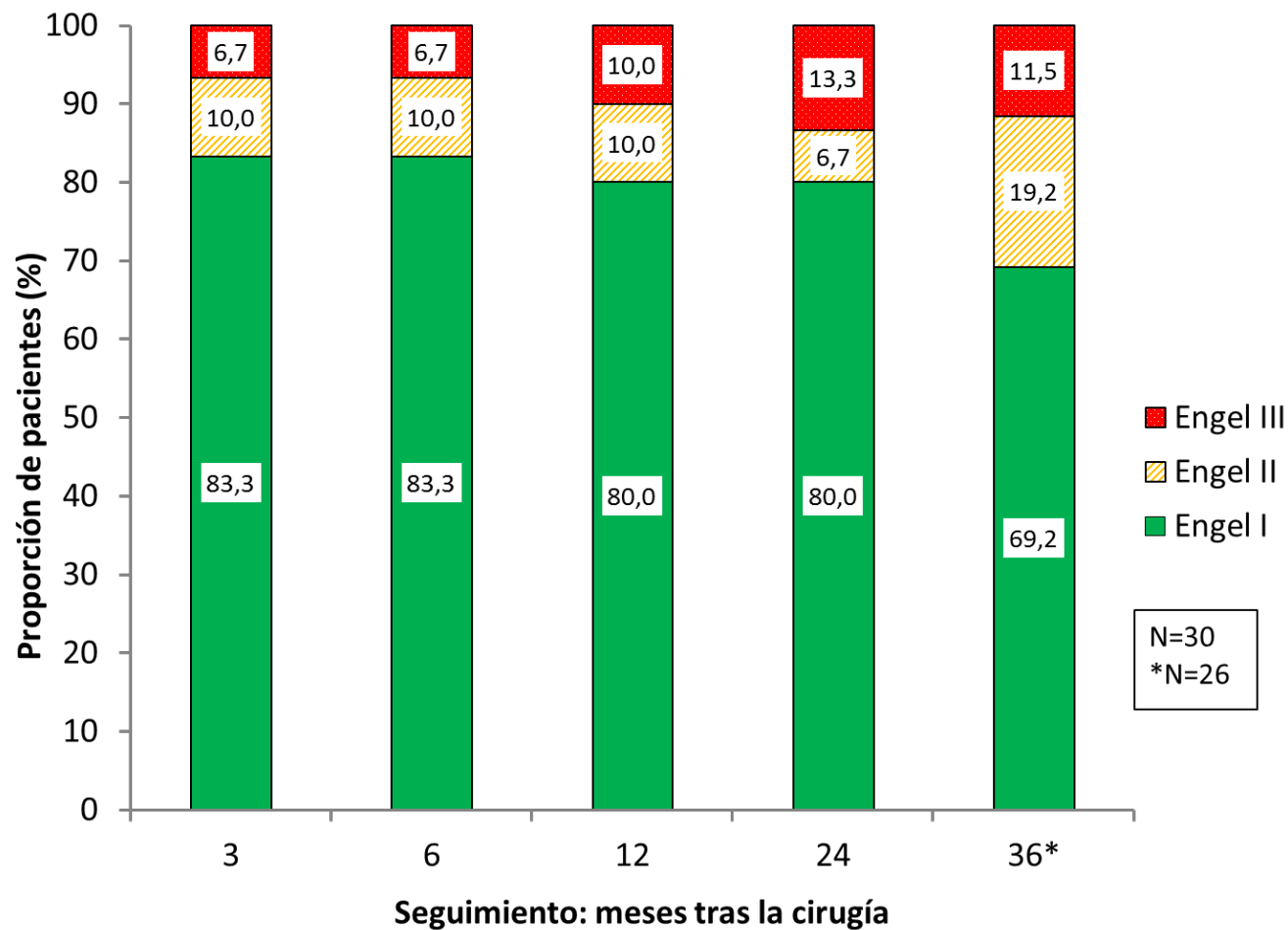


Tabla 23. Resultados de la cirugía. Escala de Engel (N=30)

Estadio de Engel	Periodo de seguimiento									
	3 meses (n=30)		6 meses (n=30)		12 meses (n=30)		24 meses (n=30)		36 meses (n=26)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I. Libre de crisis	25	83,33	25	83,33	24	80,00	24	80,00	18	69,23
I-A. Completamente libre de crisis desde la cirugía	21	70,00	21	70,00	21	70,00	21	70,00	17	65,38
I-B. Crisis parciales simples no discapacitantes sólo postoperatorias durante la primera semana.	3	10,00	3	10,00	2	6,67	2	6,67	1	3,85
I-C. Algunas crisis debilitantes tras la cirugía, pero sin crisis >2 años	1	3,33	1	3,33	1	3,33	1	3,33	-	-
I-D. Crisis generalizadas sólo cuando se redujeron las medicaciones	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II. Crisis discapacitantes ocasionales	3	10,00	3	10,00	3	10,00	2	6,67	5	19,23
II-A. Inicialmente crisis debilitantes; ahora sólo crisis ocasionales	1	3,33	1	3,33	-	-	-	-	2	7,69
II-B. Desde la cirugía presenta crisis ocasionales	2	6,67	2	6,67	3	10,00	2	6,67	2	7,69
II-C. Sólo crisis ocasionales durante al menos dos años	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II-D. Sólo crisis nocturnas	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3,85
III. Mejoría significativa	2	6,67	2	6,67	3	10,00	4	13,33	3	11,54
III-A. Reducción $\geq 75\%$ de las crisis comparado con previo a cirugía	2	6,67	2	6,67	3	10,00	4	13,33	3	11,54
III-B. Intervalos de crisis prolongados (más de la mitad del seguimiento)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IV. Mejoría no significativa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IV-A. Reducción <75%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IV-B. Sin cambios apreciables	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IV-C. Peor después de la cirugía	-	105	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	30	100,00	30	100,00	30	100,00	30	100,00	26	100,00

Tabla 24. Resultados de la cirugía. Escala de Engel.



VI.4.3. Factores asociados con los resultados de la cirugía

La resección (completa/incompleta) según la RM realizada un año después de la cirugía, se encontró asociada con la anatomía patológica de la displasia, de tal manera que la resección fue completa en 10 de 10 (100%) pacientes con displasia IIB, en 7 de 8 (87,5%) con displasia IIA, en 6 de 8 (75%) con displasia IB, y en 1 de 4 (25%) con displasia IA ($p=0,011$, test exacto de Fisher) (Tabla 25). Considerando la anatomía patológica e la displasia en dos categorías, la asociación también es estadísticamente significativa: la resección fue completa en 17 de 18 (94,4%) pacientes con displasia II, y 7 de 12 (58,3%) con displasia I ($p=0,026$, test exacto de Fisher) (Tabla 25 y Tabla 26).

Sin embargo, no se encontró asociación entre la resección según la RM realizada un año después de la cirugía y las variables volumen extirpado quirúrgicamente, localización, y haber recibido previamente cirugía para la epilepsia (Tabla 25).

Se encontró asociación entre estar en el estadio I de Engel a los 24 meses de la cirugía y la anatomía patológica de la displasia, de tal manera que se encontraban en estadio I de Engel 10 de 10 (100%) pacientes con displasia IIB, 7 de 8 (87,5%) con displasia IIA, 6 de 8 (75%) con displasia IB, y en 1 de 4 (25%) con displasia IA ($p=0,011$, test exacto de Fisher) (Tabla 27). Considerando la anatomía patológica de la displasia en dos categorías (tipo I y II), la asociación también es estadísticamente significativa: están en estadio I de Engel a los 24 meses de la cirugía 17 de 18 (94,4%) pacientes con displasia II, y 7 de 12 (58,3%) con displasia I ($p=0,026$, test exacto de Fisher) (Tabla 27, Tabla 28 y Tabla 29).

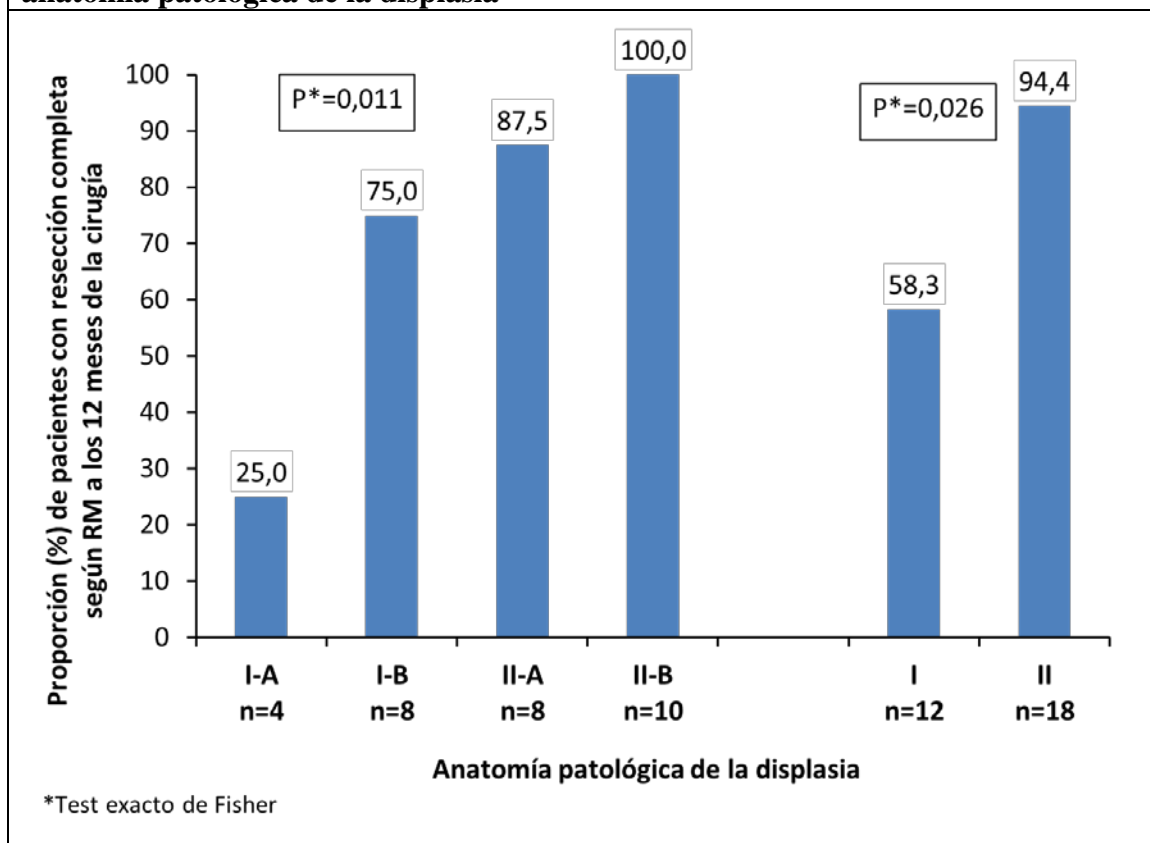
Encontrarse en el estadio I de Engel (sin crisis) a los 24 meses de la cirugía, se encontró asociado con el volumen extirpado quirúrgicamente, de tal manera que se encontraban en estadio I de Engel 13 de 17 (75%) pacientes a los que se les extirpó un volumen menor o igual de 50 cc, 10 de 10 (100%) a los que se les extirpó entre 51 cc y 100 cc, y solamente 1 de 3 (33,3%) a los que se les extirpó más de 100 cc ($p=0,037$, test exacto de Fisher) (Tabla 27 y Tabla 29).

Tabla 25. Asociación entre características de la lesión y resultado de cirugía según RM al año de la intervención (N=30)

Variable	N	Control con RM al año de la cirugía				p*
		Resección completa		Resección incompleta		
	n	%	n	%		
Volumen extirpado quirúrgicamente						
0-50 cc	17	13	76,47	4	23,53	0,528
51 - 100 cc	10	9	90,00	1	10,00	
> 100 cc	3	2	66,67	1	33,33	
Total	30	24	80,00	6	20,00	
Localización						
Frontal	12	11	91,67	1	8,33	0,361
Rolándica	7	5	71,43	2	28,57	
Parietal	3	3	100,00	0	0,00	
Parieto-occipital	2	1	50,00	1	50,00	
Occipital	6	4	66,67	2	33,33	
Total	30	24	80,00	6	20,00	
Anatomía patológica de la displasia						
IA	4	1	25,00	3	75,00	0,011
IB	8	6	75,00	2	25,00	
IIA	8	7	87,50	1	12,50	
IIB	10	10	100,00	0	0,00	
Total	30	24	80,00	6	20,00	
Anatomía patológica de la displasia (2 categorías)						
I	12	7	58,33	5	41,67	0,026
II	18	17	94,44	1	5,56	
Total	30	24	80,00	6	20,00	

* Test exacto de Fisher

Tabla 26. Asociación entre resección completa (RM al año de la cirugía) y anatomía patológica de la displasia



Finalmente, se encontró asociación entre estar en el estadio I de Engel a los 24 meses de la cirugía y el hecho de que la resección según la exploración con RM al año de la cirugía mostrase resección completa de la displasia, de tal manera que se encontraban en estadio I de Engel 22 de 24 (91,7%) pacientes en los que la resección fue completa, y 2 de 6 (33,3% %) pacientes (Tabla 27) en los que la resección fue incompleta ($p=0,011$, test exacto de Fisher). (Tabla 29)

La Tabla 30 muestra las características de los pacientes estudiados, la anatomía patológica y los resultados quirúrgicos.

Tabla 27. Asociación entre características de la lesión y resultado de cirugía según clasificación de Engel a los dos años de la intervención (N=30)

Variable	Clasificación de Engel a los dos años de la cirugía					
	N	Engel I		Resto de estadios		p*
		n	%	n	%	
Volumen extirpado quirúrgicamente						
0-50 cc	17	13	76,47	4	23,53	0,037
51 - 100 cc	10	10	100,00	0	0,00	
> 100 cc	3	1	33,33	2	66,67	
Total	30	24	80,00	6	20,00	
Localización						
Frontal	12	10	83,33	2	16,67	0,690
Rolándica	7	6	85,71	1	14,29	
Parietal	3	2	66,67	1	33,33	
Parieto-occipital	2	1	50,00	1	50,00	
Occipital	6	5	83,33	1	16,67	
Total	30	24	80,00	6	20,00	
Anatomía patológica de la displasia						
IA	4	1	25,00	3	75,00	0,011
IB	8	6	75,00	2	25,00	
IIA	8	7	87,50	1	12,50	
IIB	10	10	100,00	0	0,00	
Total	30	24	80,00	6	20,00	
Anatomía patológica de la displasia (2 categorías)						
I	12	7	58,33	5	41,67	0,026
II	18	17	94,44	1	5,56	
Total	30	24	80,00	6	20,00	
Resección según RM al año de la cirugía						
Completa	24	22	91,67	2	8,33	0,007
Incompleta	6	2	33,33	4	66,67	
Total	30	24	80,00	6	20,00	
Cirugía de epilepsia previa sin electrodos						
Sí	7	4	57,14	3	42,86	0,120
No	23	20	86,96	3	13,04	
Total	30	24	80,00	6	20,00	

Tabla 28. Asociación entre encontrarse en el estadio I de Engel a los 24 meses de la cirugía y anatomía patológica de la displasia

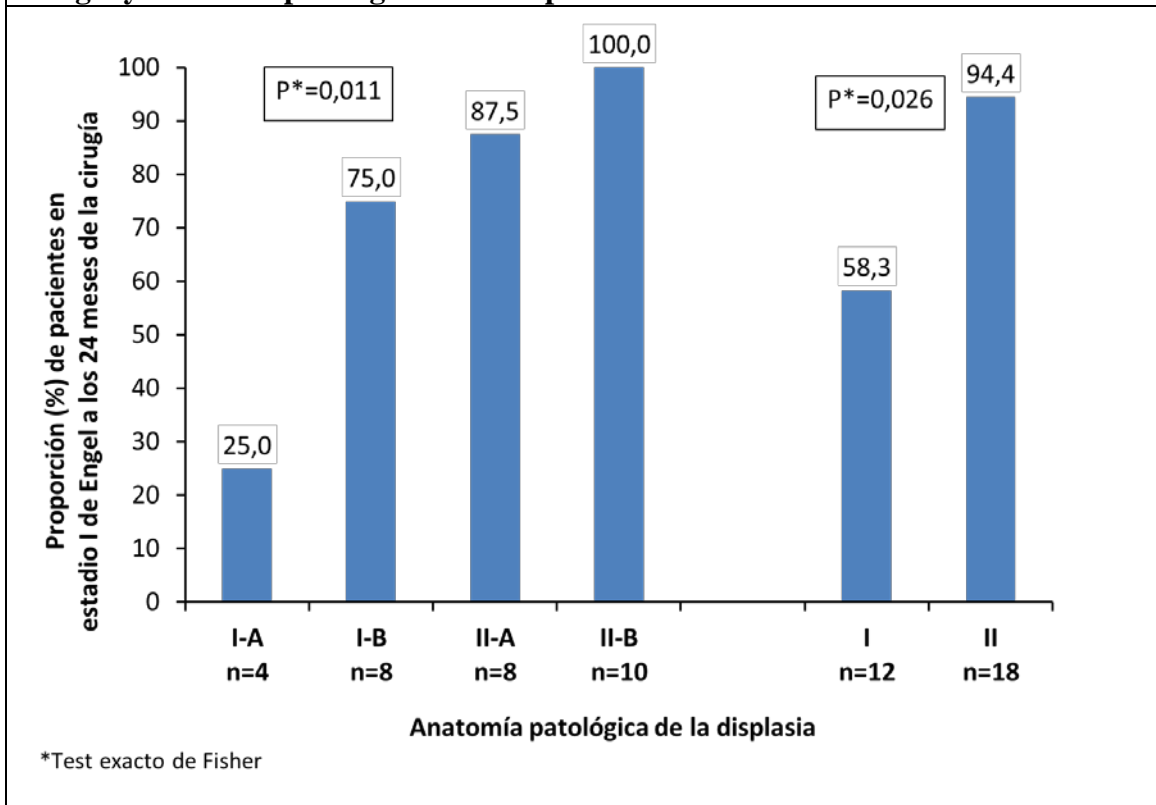


Tabla 29. Asociación entre encontrarse en el estadio I de Engel a los 24 meses de la cirugía, volumen resecado, anatomía patológica, y resección

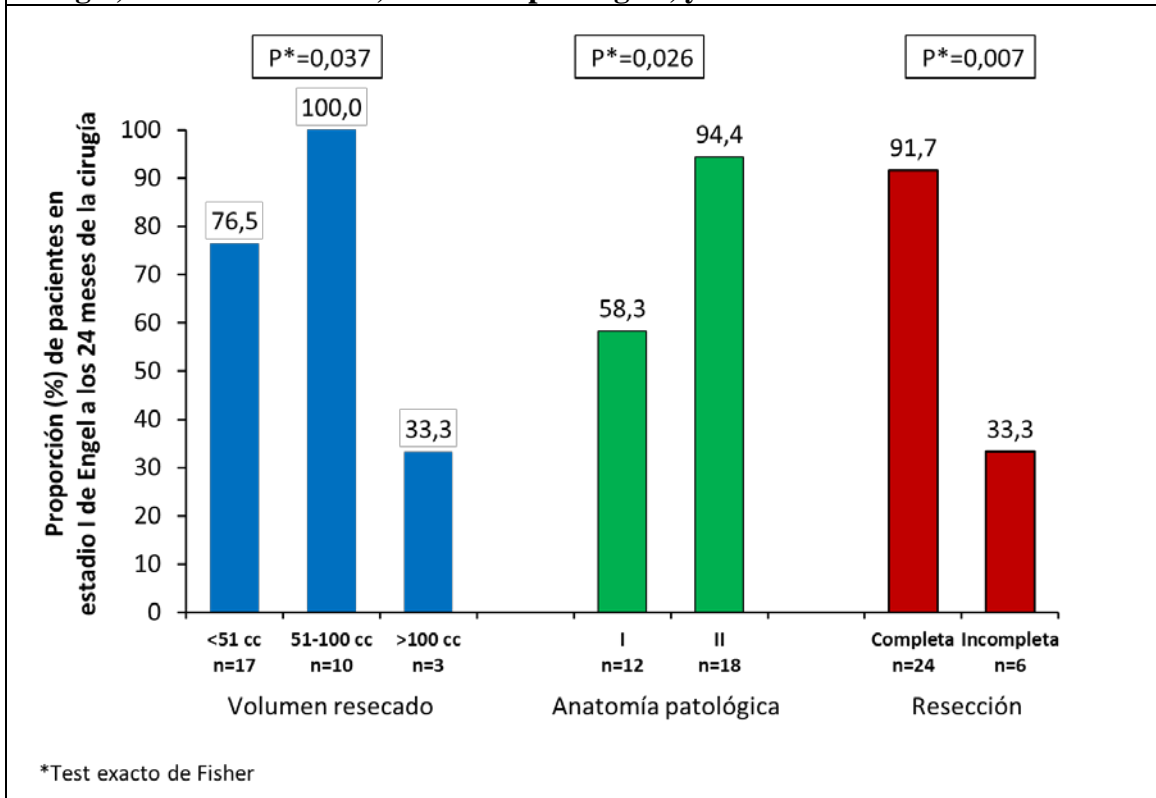


TABLA 30: CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS.

PACIENTE	EDAD/SEXO	LOCALIZACIÓN	ELOCUENCIA	ELECTRODOS	RESECCIÓN	ANATOMÍA	Engel
1	10/M	Frontal izdo	Lenguaje	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
2	17/F	Rolandica dcha	Motora	Subdurales	Completa	IIA	I
3	9/M	Rolandica izda	Motora	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
4	4/M	Rolandica dcha	Motora	Subdur/Prof	Completa	IIA	I
5	6/M	Rolandica izda	Motora	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
6	4/F	Rolandica izda	Sensitiva	Subdurales	Incompleta	IB	I
7	3/F	Frontal izda	No	Subdur/Prof	Completa	IIA	I
8	3/M	Frontal dcho	No	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
9	17/M	Occipital dcho	Visual	Subdurales	Incompleta	IA	I
10	8/M	Frontal dcho	No	Profundos	Completa	IIA	I
11	17/M	Parietal izda	No	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
12	17/F	Frontal izda	Motora	Subdurales	Completa	IIB	I
13	3/F	Frontal dcho	No	Subdur/Prof	Completa	IIA	I
14	16/F	Frontal dcho	Motora	Subdurales	Incompleta	IA	III
15	11/F	Pariet-occip.izdo	Visual	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
16	11/M	Frontal izda	Lenguaje	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
17	8/M	Frontal izda	Lenguaje	Subdur/Prof	Completa	IIA	I
18	10/F	Frontal izda	Lenguaje	Subdur/Prof	Completa	IB	II
19	7/F	Occipital izda	Visual	Subdur/Prof	Incompleta	IA	III
20	14/M	Rolandica izda	Motora	Subdur/Prof	Completa	IIA	I
21	16/M	Parietal dcha	Sensitiva	Subdur/Prof	Completa	IB	I
22	12/M	Pariet.occip. dcha	Visual	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
23	15/F	Pariet.occip. dcha	Visual	Profundos	Incompleta	IB	III
24	3/F	Pariet-occip.izdo	Visual	Subdurales	Completa	IB	I
25	17/M	Pariet.occip. dcha	Sensitiva	Profundos	Completa	IA	II
26	7/M	Occipital izdo	Visual	Profundos	Completa	IB	I
27	7/M	Rolandica dcha	Motora	Subdur/Prof	Incompleta	IIA	III
28	7/F	Occip.izdo	Visual	Profundos	Completa	IIB	I
29	9/M	Frontal dcho	No	Profundos	Completa	IB	I
30	4/F	Frontal izdo	Lenguaje	Subdur/Prof	Completa	IB	I

VI.5. Complicaciones de la implantación de electrodos y de la cirugía

Las complicaciones quirúrgicas observadas en los pacientes intervenidos han sido escasas. Durante el período de implantación de electrodos intracraneales y posteriormente a la cirugía sólo se registraron complicaciones menores. No hubo mortalidad en los pacientes operados.

VI.5.1. Complicaciones derivadas del estudio invasivo con electrodos intracraneales

- **Edema cerebral:** La presencia de edema cerebral radiológico se observó en 4 pacientes sometidos a implantación de mantas de electrodos subdurales (presentaban un cuadro de cefalea leve sin déficit neurológico). Esta complicación fue confirmada en el TAC de control realizado en las primeras 24 horas. En los 4 pacientes se habían implantado dos mantas de electrodos subdurales de 20 contactos y en los otros 2 pacientes una manta grande de 32 contactos. Los pacientes evolucionaron favorablemente y los síntomas remitieron, iniciando tratamiento con Dexametasona 0,25 mg/Kg/día sin necesidad de retirada de la manta de electrodo con buen registro electroencefalográfico.
- **Hematoma Subdural:** En un paciente se apreció una pequeña lámina de hematoma subdural sin efecto de masa, sin necesidad de tratamiento quirúrgico para evacuación.
- **Rotura de electrodos profundos:** Esta complicación ocurrió en 1 paciente por rotura del electrodo profundo durante una crisis, sin poder realizar el registro adecuado en el electrodo.

VI.5.2. Las complicaciones derivadas de la craneotomía para la resección de la zona epileptógena:

Hematoma Epidural: Se presentó en un caso de una paciente de 17 años en el postoperatorio inmediato, sometido a craneotomía parietal con clínica de cefalea, vómitos y disminución del nivel de conciencia. No hubo necesidad de evacuación quirúrgica y remitió con tratamiento con corticoides.

- **Infección:** Un caso de infección ocurrió después de 1 mes de la cirugía, en un paciente de 17 años con craneotomía frontal, presentado fiebre y supuración de herida quirúrgica, necesitando cirugía para limpieza de la herida y tratamiento con antibióticos por *Staphylococcus epidermidis*.
- **Apertura de herida quirúrgica:** Ocurrió en 1 paciente transcurrido 1 mes de la cirugía, realizándose resección de los bordes de la herida y nueva sutura con buena evolución.

VI.6. Déficit neurológico postquirúrgico

El déficit neurológico presentado después de la cirugía fue:

- **Déficit Motor:** En 5 pacientes intervenidos con displasia rolándica en área motora primaria se realizó una resección a medida de la displasia, presentado déficit motor postquirúrgico esperado. En 2 pacientes se realizó resección en la zona de la mano con recuperación funcional casi completa y, en 2 pacientes en la zona de la pierna y pie con recuperación completa de la fuerza en la pierna, persistiendo una paresia leve del pie.
- **Déficit Sensitivo:** En los 2 pacientes con displasia rolándica que envolvía la zona sensitiva primaria del lóbulo parietal, se observó un déficit sensitivo leve que los pacientes recuperaron progresivamente al cabo de 2 meses.
- **Déficit Visual:** En los pacientes en los que se realizó lobectomía occipital presentaron un defecto campimétrico permanente en diversos grados, dependiendo la extensión de la resección, con adaptación progresiva del defecto campimétrico. En los 6 pacientes sometidos a lobectomía occipital, 3 presentaron una hemianopsia homónima y 3 pacientes una cuadrantanopsia.

Las complicaciones quirúrgicas encontradas en los pacientes intervenidos han sido escasas, de leve intensidad. Durante el período de implantación de electrodos intracraneales y posteriormente a la cirugía sólo se registraron complicaciones menores. No hubo mortalidad en los pacientes operados.

TABLA 30: CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS.

PACIENTE	EDAD/SEXO	LOCALIZACIÓN	ELOCUENCIA	ELECTRODOS	RESECCIÓN	ANATOMÍA	Engel
1	10/M	Frontal izdo	Lenguaje	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
2	17/F	Rolandica dcha	Motora	Subdurales	Completa	IIA	I
3	9/M	Rolandica izda	Motora	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
4	4/M	Rolandica dcha	Motora	Subdur/Prof	Completa	IIA	I
5	6/M	Rolandica izda	Motora	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
6	4/F	Rolandica izda	Sensitiva	Subdurales	Incompleta	IB	I
7	3/F	Frontal izda	No	Subdur/Prof	Completa	IIA	I
8	3/M	Frontal dcho	No	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
9	17/M	Occipital dcho	Visual	Subdurales	Incompleta	IA	I
10	8/M	Frontal dcho	No	Profundos	Completa	IIA	I
11	17/M	Parietal izda	No	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
12	17/F	Frontal izda	Motora	Subdurales	Completa	IIB	I
13	3/F	Frontal dcho	No	Subdur/Prof	Completa	IIA	I
14	16/F	Frontal dcho	Motora	Subdurales	Incompleta	IA	III
15	11/F	Pariet-occip.izdo	Visual	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
16	11/M	Frontal izda	Lenguaje	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
17	8/M	Frontal izda	Lenguaje	Subdur/Prof	Completa	IIA	I
18	10/F	Frontal izda	Lenguaje	Subdur/Prof	Completa	IB	II
19	7/F	Occipital izda	Visual	Subdur/Prof	Incompleta	IA	III
20	14/M	Rolandica izda	Motora	Subdur/Prof	Completa	IIA	I
21	16/M	Parietal dcha	Sensitiva	Subdur/Prof	Completa	IB	I
22	12/M	Pariet.occip. dcha	Visual	Subdur/Prof	Completa	IIB	I
23	15/F	Pariet.occip. dcha	Visual	Profundos	Incompleta	IB	III
24	3/F	Pariet-occip.izdo	Visual	Subdurales	Completa	IB	I
25	17/M	Pariet.occip. dcha	Sensitiva	Profundos	Completa	IA	II
26	7/M	Occipital izdo	Visual	Profundos	Completa	IB	I
27	7/M	Rolandica dcha	Motora	Subdur/Prof	Incompleta	IIA	III
28	7/F	Occip.izdo	Visual	Profundos	Completa	IIB	I
29	9/M	Frontal dcho	No	Profundos	Completa	IB	I
30	4/F	Frontal izdo	Lenguaje	Subdur/Prof	Completa	IB	I

Este estudio está realizado en base a una serie de 30 pacientes pediátricos. Para ilustrar la metodología de estudio de estos pacientes describimos el protocolo desarrollado en dos casos de la serie, para facilitar el conocimiento del proceso realizado en la elaboración de este estudio. (Tabla 30)

CASO 1 (PACIENTE N° 17):

Paciente de 8 años, nacido a término de parto normal, embarazo controlado sin antecedentes personales y familiares para epilepsia. Inicia con crisis parciales a los 4 años, con crisis de predominio nocturno, presentando episodios paroxísticos (8-10 por noche) al inicio del sueño. Durante las crisis intenta levantarse, presenta desconexión con el medio, habla emitiendo sonidos ininteligibles y realiza automatismos con las manos, con algunos episodios de sacudidas con la mano derecha.

Recibió tratamiento farmacológico con una combinación de varios fármacos (Carbamacepina, Trileptal, Noiafren, Oxacarbamacepina, Levetiracetan y Clobazan) sin control de las crisis. La primera RM de 1,5 Teslas realizada a los 4 años fue normal. Posteriormente, a los 6 años, presentó un aumento del número de crisis presentando crisis nocturnas y diurnas con 5-8 crisis parciales durante el día descritos como detención de la actividad, mirada fija, ligera elevación ocular hacia arriba de unos 10 segundos de duración que se recupera sin estado post-critico.

Fue derivado a nuestro Hospital para valoración de tratamiento quirúrgico realizándose protocolo de cirugía de la epilepsia con Video EEG, RM 3 teslas, PET-FDG y valoración neuropsicológica.

Video EEG: En el video EEG Ictal las crisis se iniciaban en la región frontal izquierda con ondas punta localizadas en región fronto-temporal izquierda además de abundante actividad interictal en la misma localización.

RM cerebral: En la RM de alta resolución (3 Teslas) se observó borrosidad cortico-subcortical con hiperseñal en el giro frontal inferior izquierdo, mal delimitada compatible con displasia cortical focal (Figuras 19 y 20)

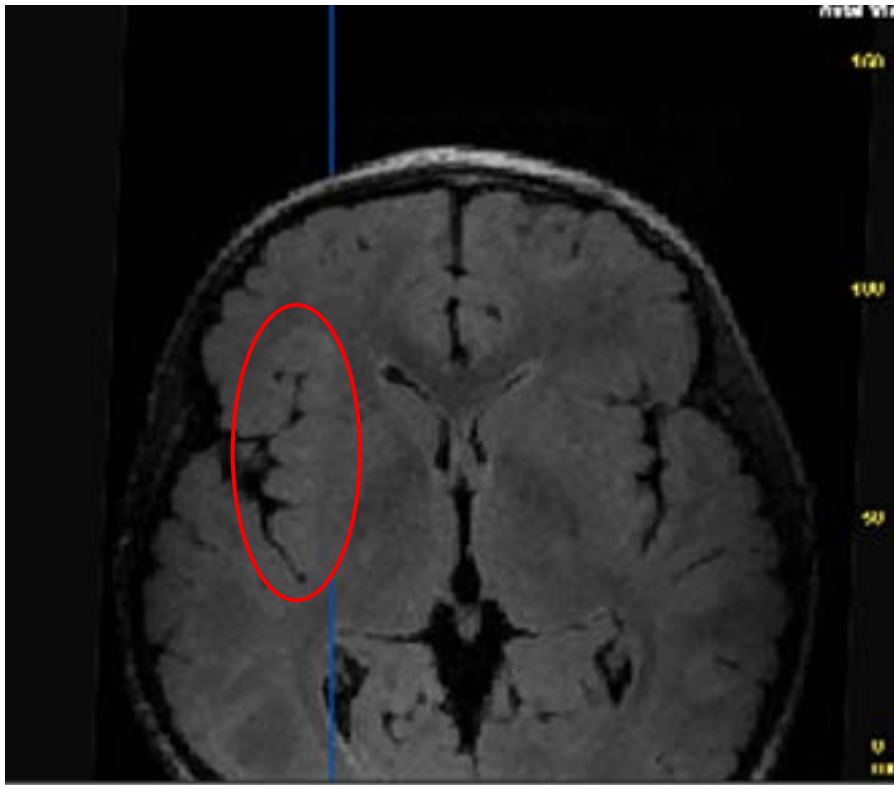


Figura 19: Resonancia magnética 3 teslas en secuencia FLAIR axial que muestra una lesión mal delimitada en el giro frontal inferior izquierdo e ínsula izquierda.

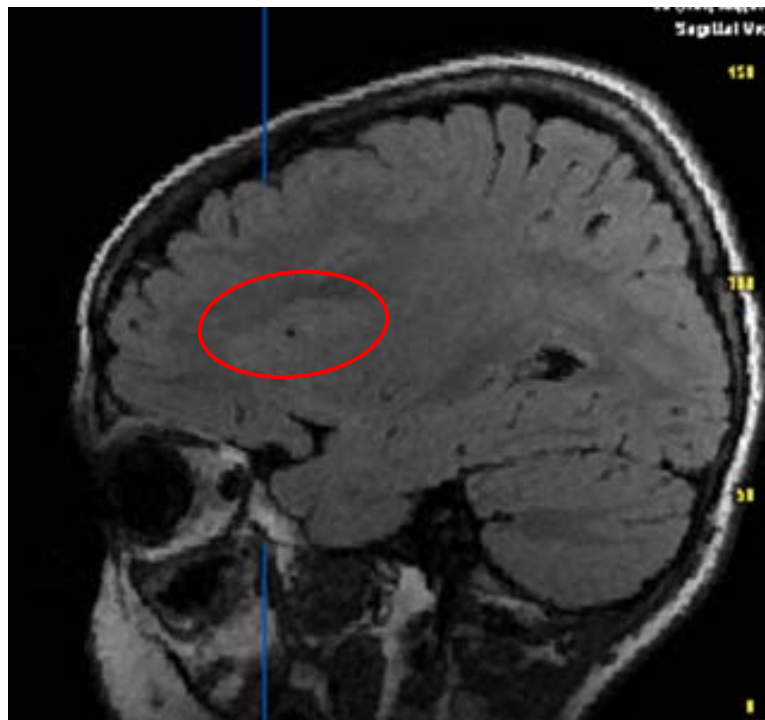


Figura 20: RM sagital en secuencia de FLAIR observándose aumento de la señal compatible con displasia.

PET-FDG: En la PET se observó hipometabolismo frontal y temporal izquierdo más extenso que la lesión observada en la RM. (Figura 21)

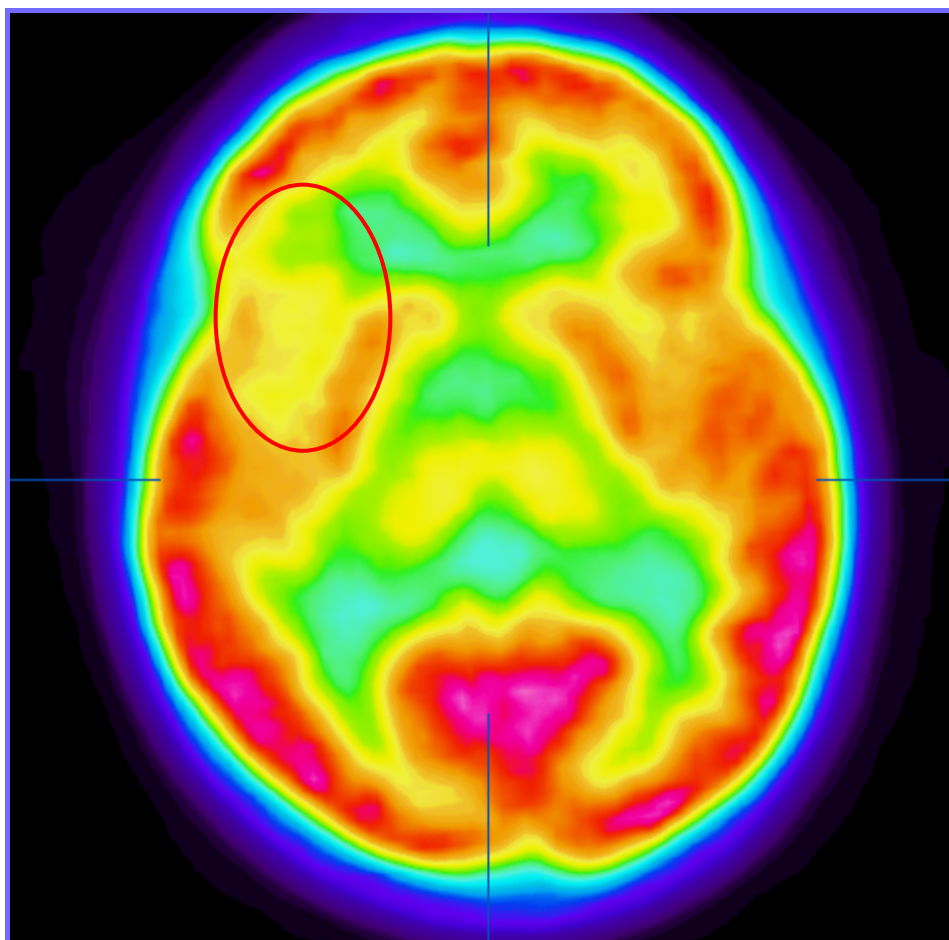


Figura 21: PET-FDG: Hipometabolismo más extenso que la lesión en la RM en giro frontal inferior izquierdo.

Valoración neuropsicológica: El perfil de habilidades cognitivas generales está exento de indicadores de deterioro cognitivo presentando déficit en funciones ejecutivas que sugerían disfunción de zonas frontales.

La baja resistencia a la interferencia en el test de Stroop y las ligeras dificultades en la prueba de recuerdo verbal demorado, eran sugestivas de focalidad izquierda.

Presentado el caso en la sesión clínica de cirugía de la epilepsia, se decide realizar estudio con electrodos intracraneales para determinar la zona epileptógena y realizar estimulación cortical para mapeo de zona de lenguaje.

Implantación de Electrodo Intracraneales La cirugía se realizó con neuronavegador y se implantó una manta de electrodos subdurales en región fronto-temporal izquierda de 20 contactos y 3 electrodos profundos con la VarioGuide.

La fusión del TAC posquirúrgico con la RM prequirúrgica confirma la correcta posición de los electrodos (Figura 22). El paciente permanece durante 7 días con los electrodos intracraneales en la sala de Video EEG. Durante este período se realiza la estimulación cortical en todos los contactos de la manta localizando un bloqueo de lenguaje en los contactos 14 y 19 (Figura 23).

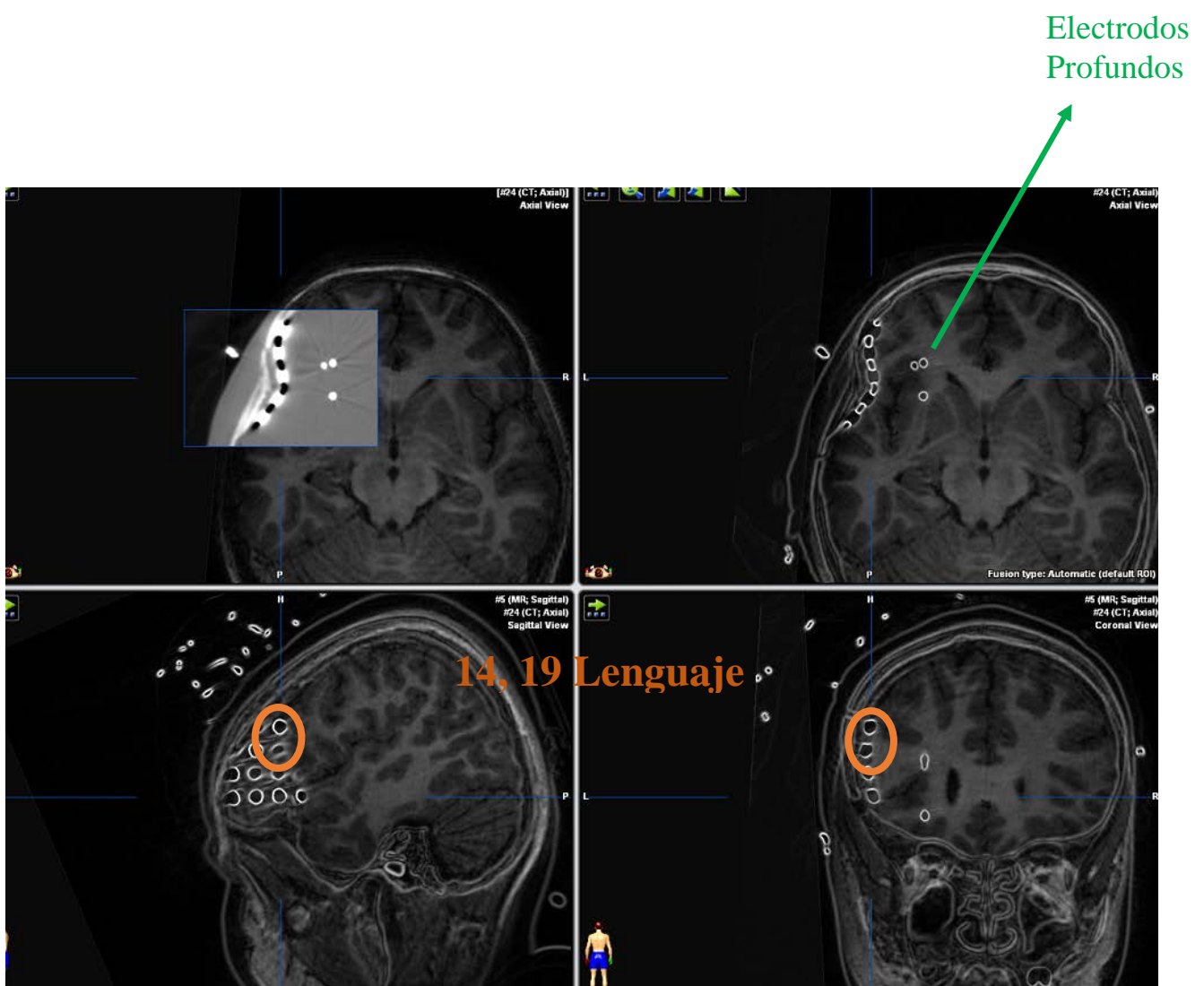


Figura 22: Fusión de la RM prequirúrgica y TAC postquirúrgico

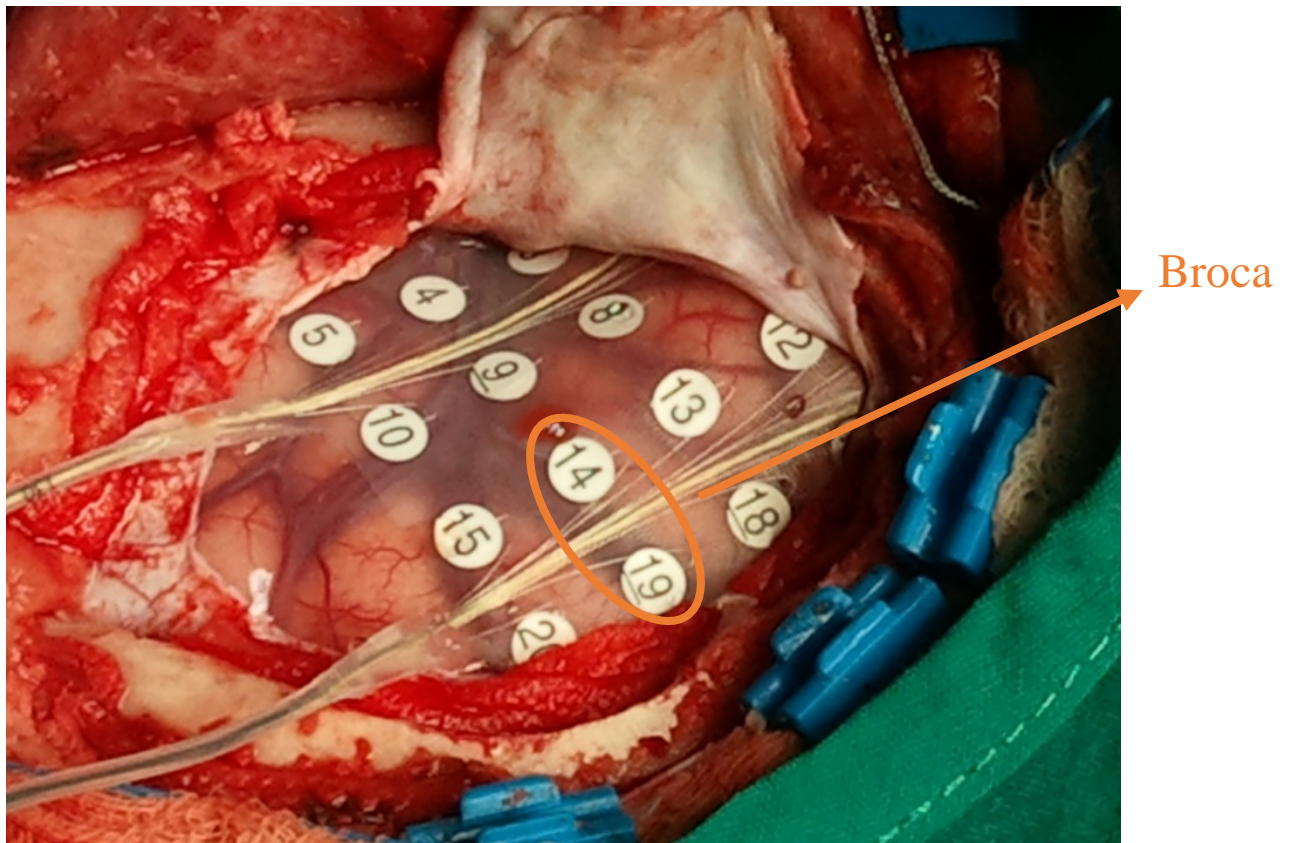


Figura 23: Foto quirúrgica de contactos de la manta subdural que evidenciaron afasia motora durante la estimulación extraoperatoria con localización de zona de Broca.

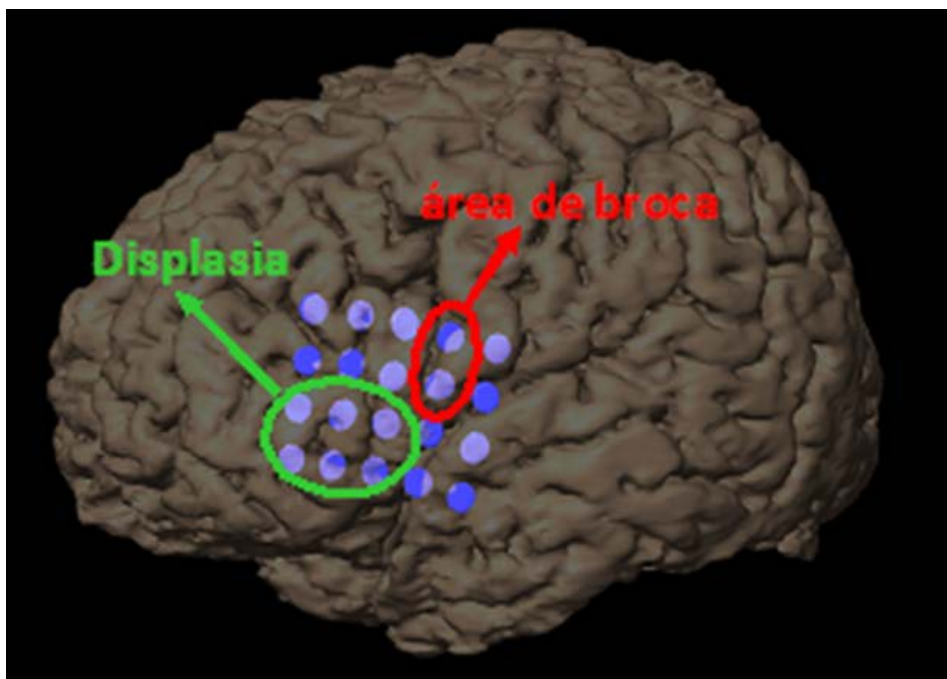


Figura 24: Reconstrucción postquirúrgica en 3D de la manta y contactos con localización de lenguaje con la estimulación cortical.

Tratamiento Quirúrgico: Posteriormente se reintervino quirúrgicamente con reapertura de la craneotomía, confirmando la correcta colocación de los electrodos. Con el microscopio y neuronavegación se realizó la resección de la displasia y de la zona epileptógena alrededor de la displasia (Figura 26), sin complicaciones. En la Figura 27 se observa la RM postquirúrgica con la resección quirúrgica. El paciente no presentó déficit neurológico postquirúrgico y permanece libre de crisis con seguimiento de tres años.

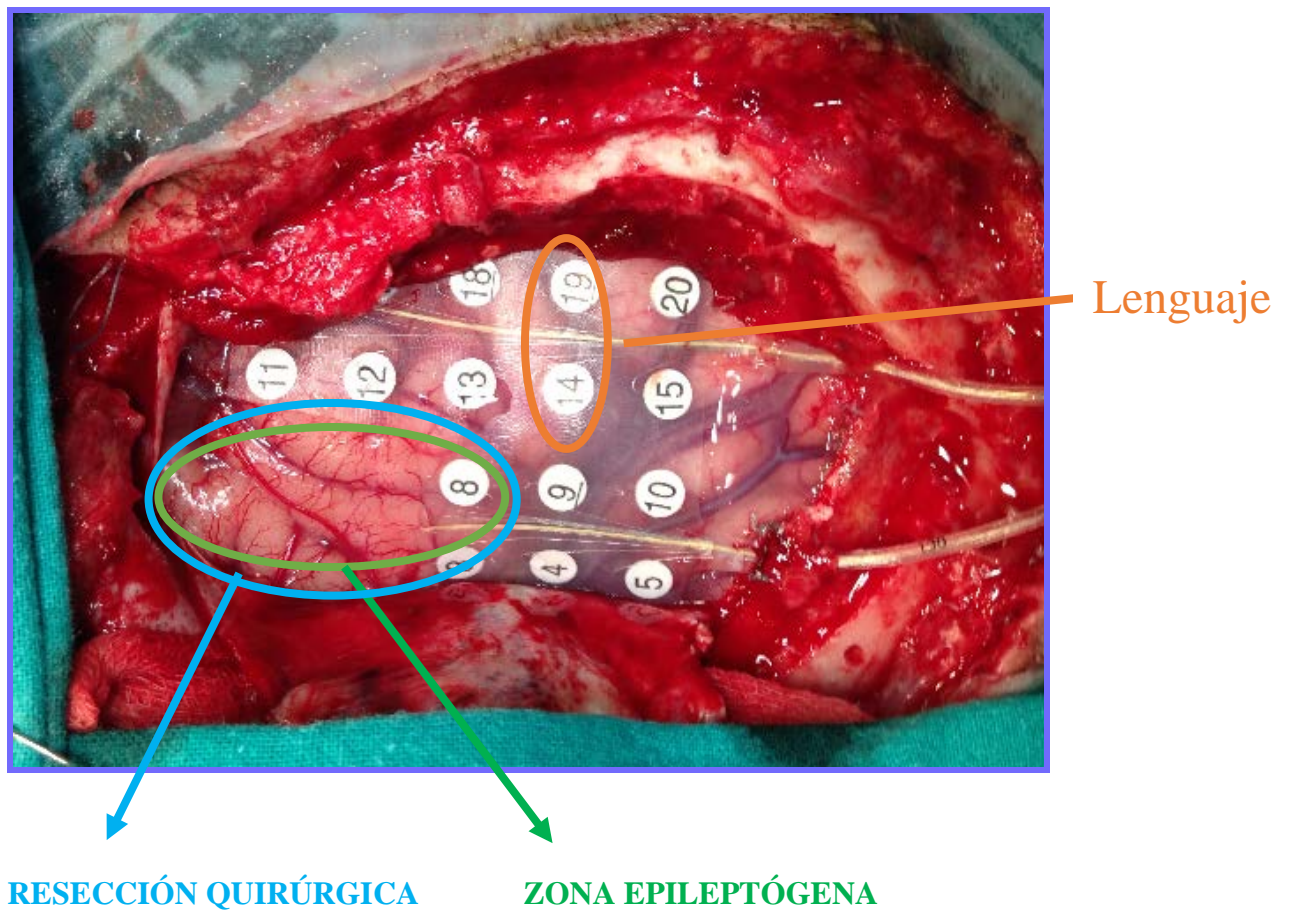


Figura 26: Foto quirúrgica con corte parcial de la manta en la zona epileptógena para la resección.

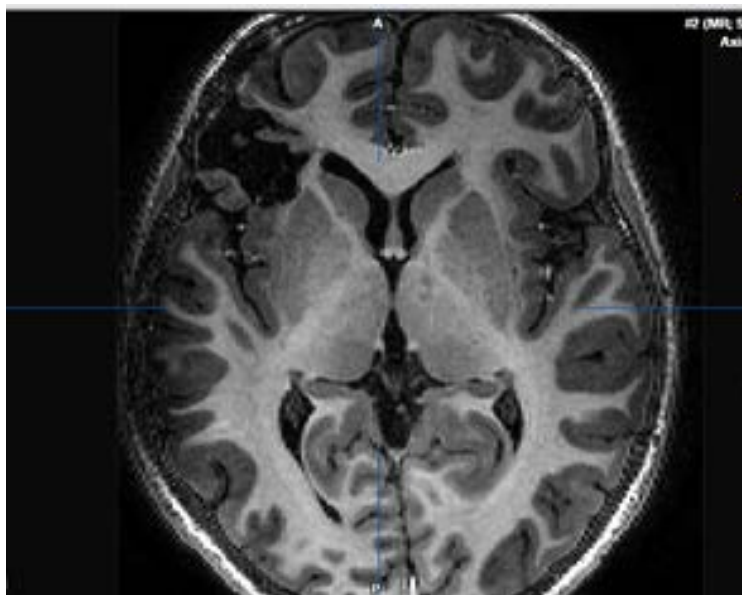


Figura 27: RM postquirúrgica con resección quirúrgica. (Libre de crisis).

CASO 2 (PACIENTE N° 3):

Paciente de 8 años sin antecedentes familiares de epilepsia, nacido a término de parto normal y sin factores de riesgos para epilepsia.

A los 4 años de edad, inicia con crisis parciales simples que consisten en movimientos clónicos repetidos proximales de miembro inferior izquierdo, que evoluciona a contracción tónica de intensidad creciente, con progresión jacksoniana a miembro superior izquierdo de aproximadamente 1 minuto de duración sin alteración del nivel de conciencia. El paciente refiere en ocasiones parestesias “cosquillas” previas a las crisis, en la cara interna de la porción inferior del músculo izquierdo / cara interna de la rodilla.

Las crisis suelen presentarse al despertar y en algunas ocasiones durante el día con caídas al suelo llegando a presentar 20 episodios de crisis diarias. Posteriormente presentó un estado de crisis agudas repetitivas (25-35 crisis/día), refractaria, desarrollando paresia funcional fluctuante del miembro superior derecho mantenida entre las crisis.

Ha presentado en varias ocasiones status epiléptico con ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos siendo la epilepsia refractaria a varios tipos de fármacos como Oxacarbamazepina, Acido Valproico, Clobazan y Fenitoína. En el momento de la

cirugía el paciente estaba en tratamiento con Levetiracetan, Trileptal, Noiafren y Lamictal presentando entre 5 y 10 crisis diarias.

La primera RM realizada con 6 años en otro hospital fue considerada normal.

Posteriormente, fue derivado al Hospital Niño Jesús para la realización de protocolo de cirugía de la epilepsia debido a la refractariedad de las crisis, realizándose Video EEG, RM cerebral 3 Teslas con RM funcional motora, tractografía y valoración neuropsicológica.

Video EEG: En el video EEG de 24 horas se registraron 12 episodios de crisis en vigilia, agrupados, repetidos pasados pocos minutos (situación próxima a un status focal motor).

En el EEG intercrítico se observaron anomalías epileptiformes con ondas punta frontales y centrales derechas; y durante las crisis (EEG crítico) se observan cambios localizados en zona central (Cz) como interrupción del patrón de actividad lenta rítmica intercrítico y aparición de actividad rápida focal, con evolución a actividad más lenta. En algún episodio se identificó una breve lentificación postcrítica lateralizada en el hemisferio izquierdo. El acúmulo de crisis se controló con Midazolam bucal 5 mg.

RM cerebral: La RM 3 Teslas evidenció una alteración de señal en los cortes axiales en secuencia T2 y en corte coronal en secuencia T1 en zona motora primaria en íntimo contacto con el tracto córtico-espinal compatible con displasia cortical focal (Figura 28 y Figura 29) .

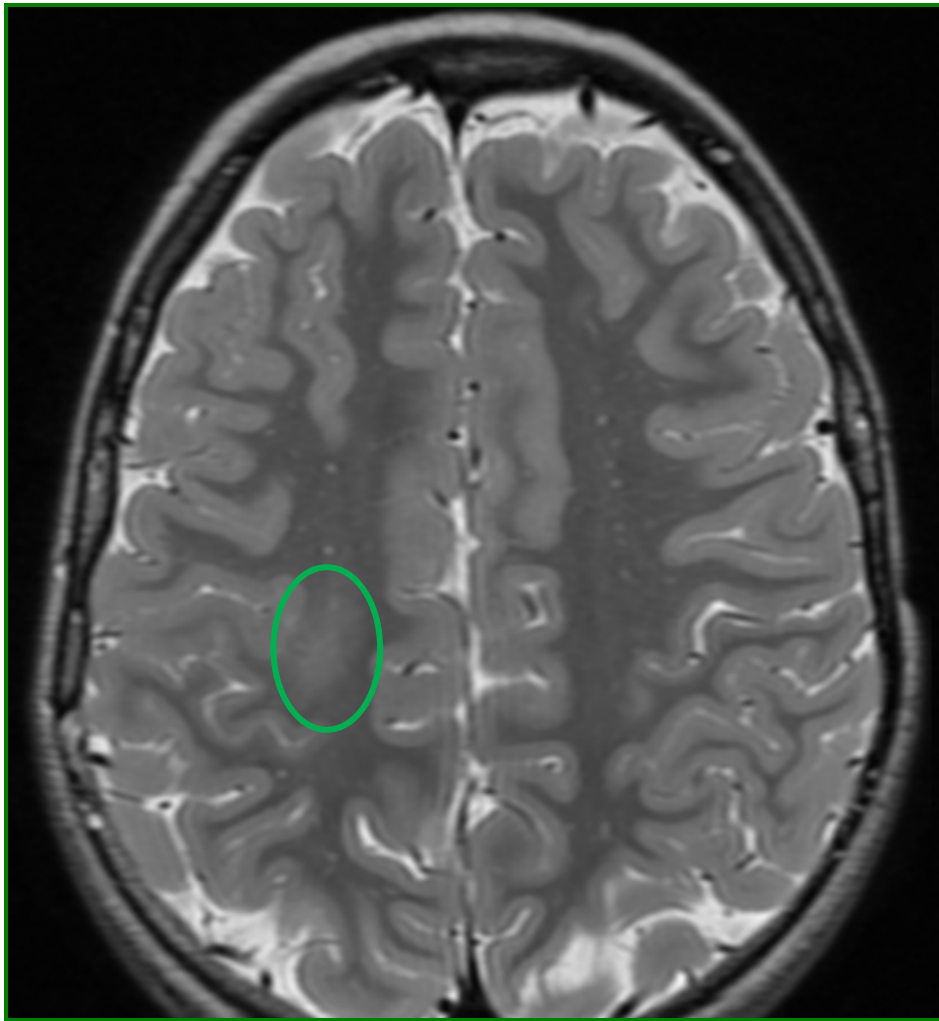


Figura 28: RM (corte axial en secuencia T2) con hipersignal mal delimitado en zona motora primaria.

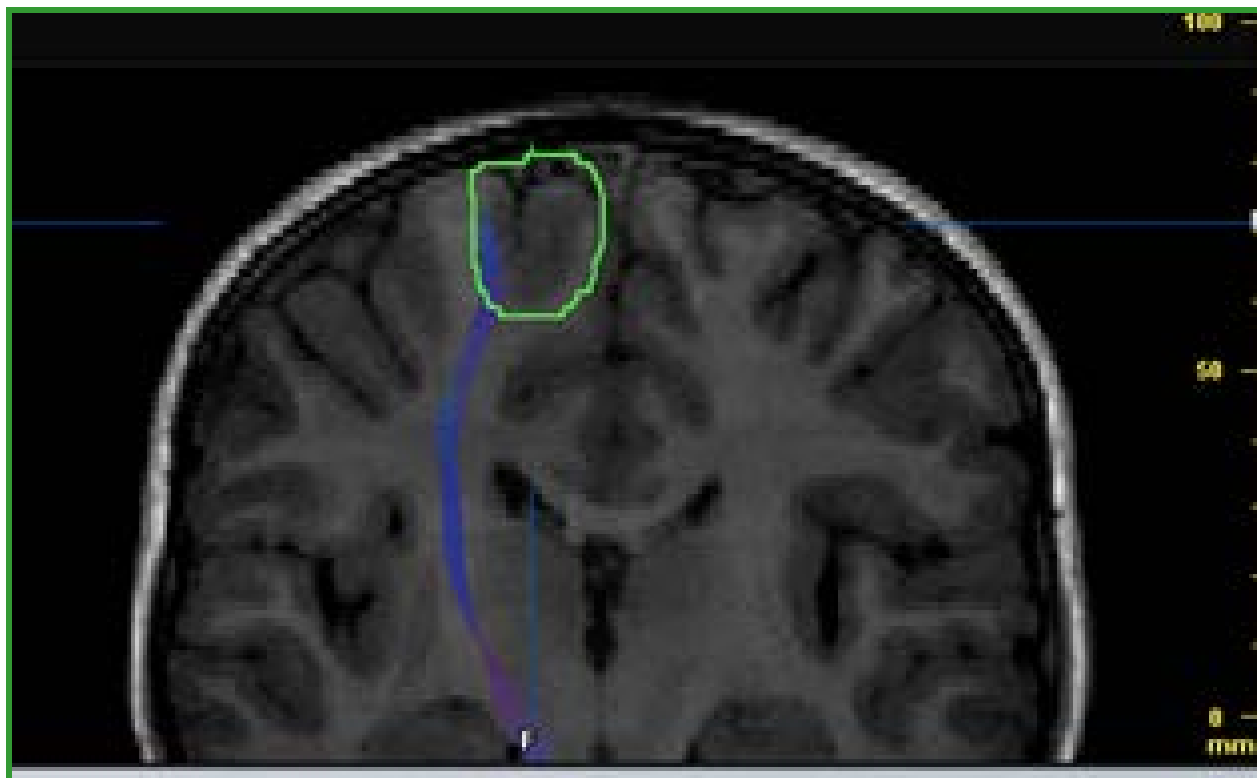


Figura 29: RM (corte coronal en secuencia T1) con tractografía observándose displasia en contacto con la vía córtico-espinal.

Valoración neuropsicológica: El perfil neuropsicológico no presentó ningún valor localizador observándose alteraciones en múltiples dominios de funcionamiento que incluyen déficit asociados al funcionamiento de zonas frontales izquierda pero no de forma aislada.

Implantación de Electrodo Intracraneales: El paciente fue intervenido por medio de craneotomía fronto-parietal derecha con implantación de una manta de electrodos subdurales y 3 electrodos profundos para determinar la zona epileptógena. Posteriormente se realizó un TAC craneal para fusionar con la RM pre quirúrgica y localizar todos los contactos de los electrodos implantados.

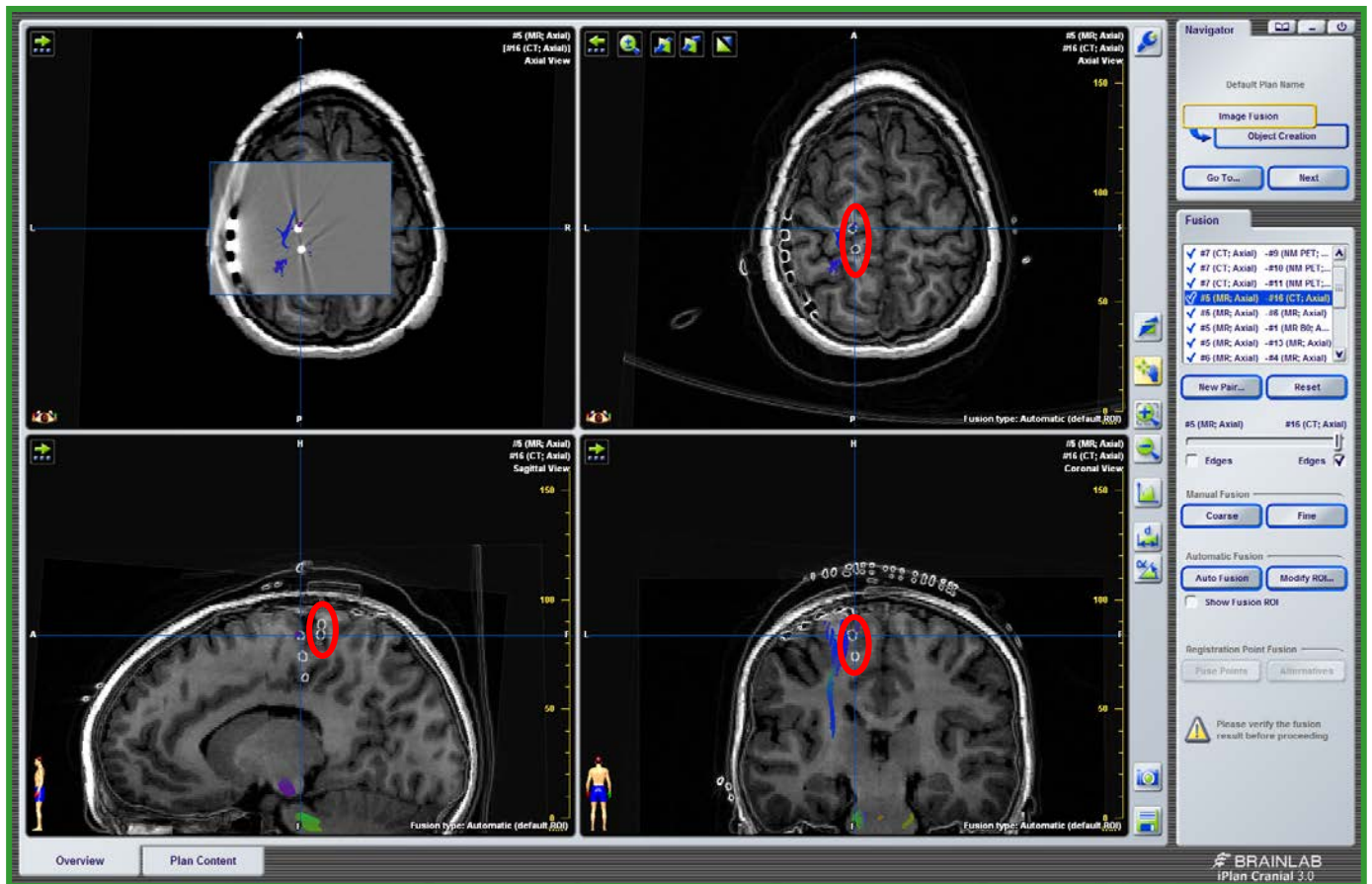


Figura 30 :Fusión de la RM prequirúrgica con TAC después de la implantación de los electrodos visualizándose dentro del círculo rojo los contactos de los electrodos profundos (E.P) con actividad epileptógena ictal e interictal.

En la monitorización con Electrodo Profundo (E.P) implantados sobre la manta se observaron anomalías epileptiformes interictales (Figura 30 y 31) y durante la crisis se determinaron los contactos de los EP donde se iniciaban las crisis. Los contactos con anomalías epileptiformes fueron resecaos durante la cirugía (Figura 30 y 32).

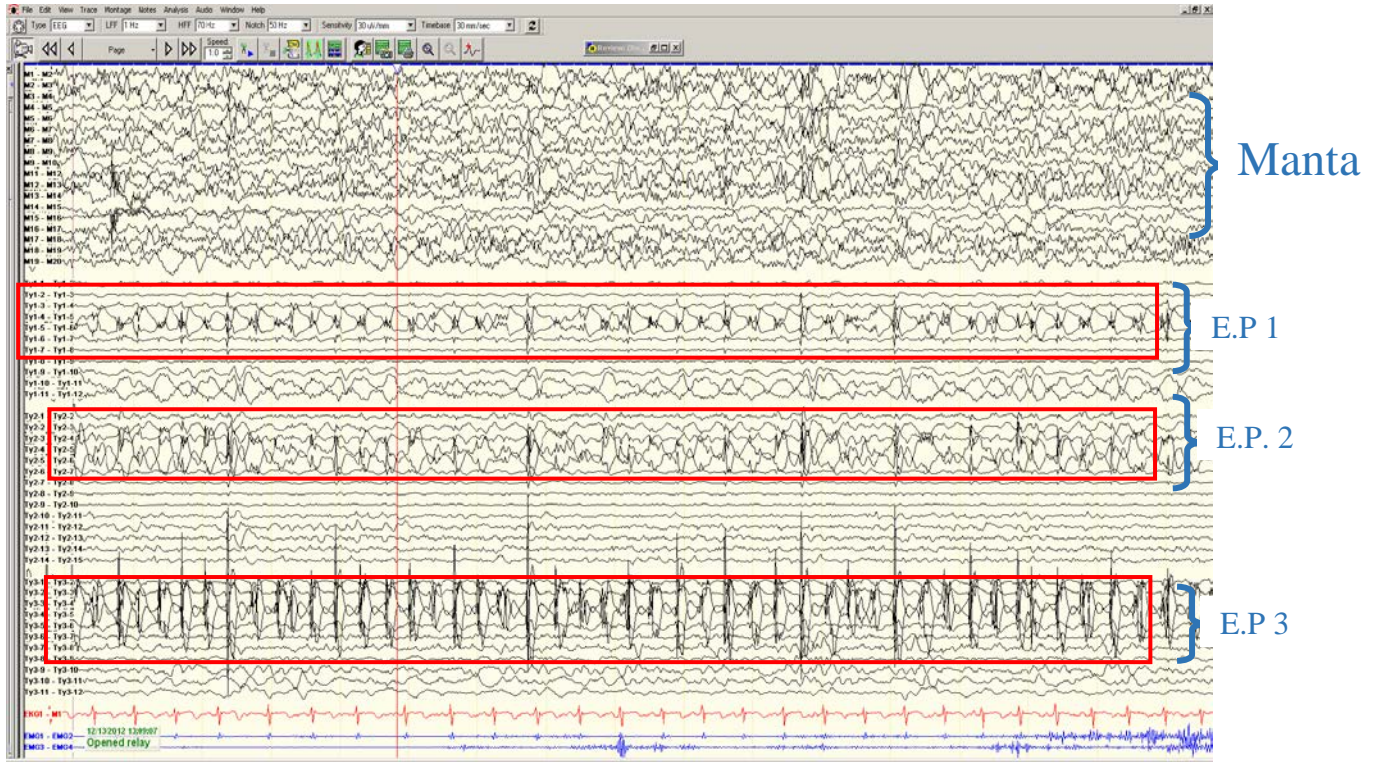


Figura 31: EEG: PATRÓN INTERCRÍTICO: ondas-puntas típico DCF tipo II en E.P. 1,2,3

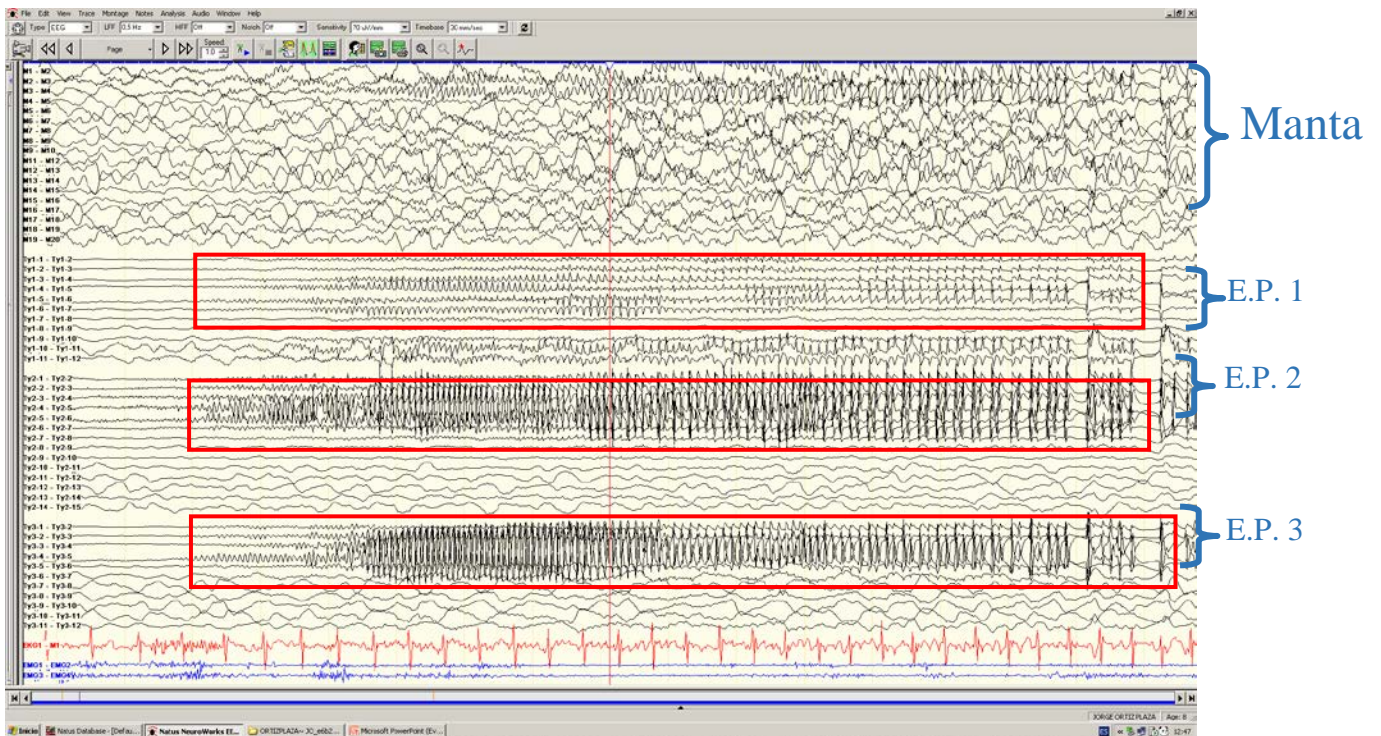


Figura 32: EEG: CRISIS: se inicia en los electrodos profundos y posteriormente en la manta.

En la sala de Video EEG se realizó estimulación cortical extraoperatoria con mapeo cortical localizando la zona motora de la mano, brazo y pierna izquierda (figura 34, Figura 35 y Figura 36).

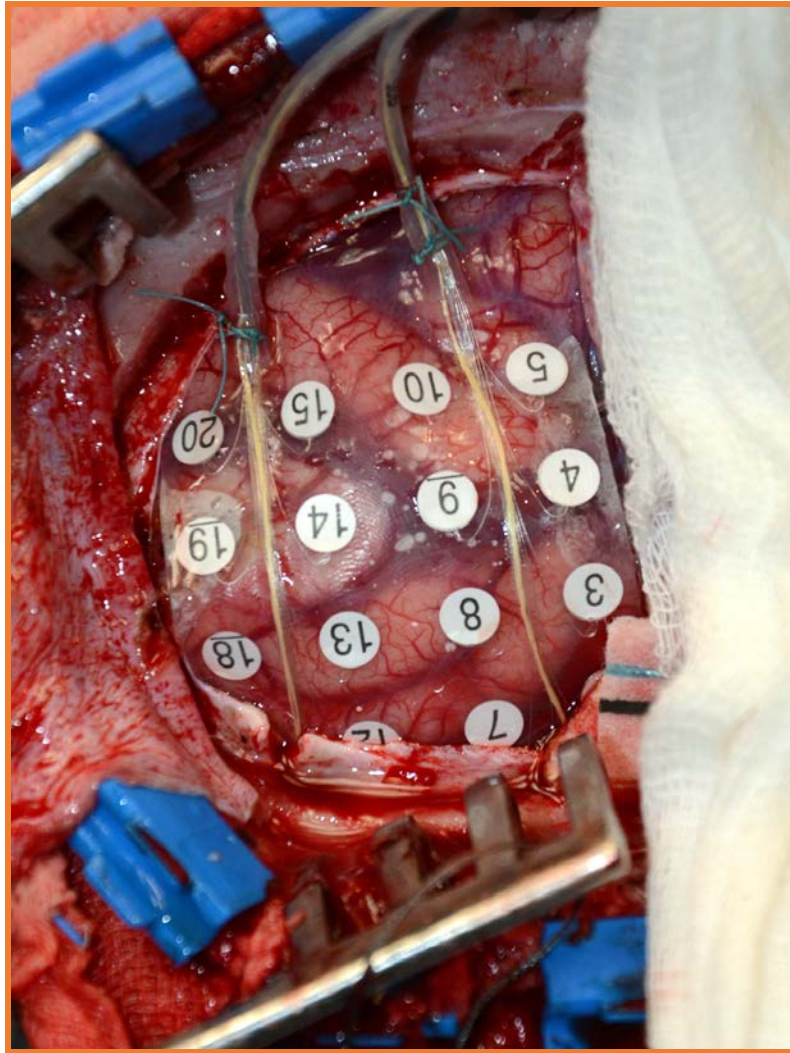


Figura 33: Foto quirúrgica con la manta de electrodos subdurales para la electrocorticografía y estimulación cortical con localización de zona motora de la mano y pierna.

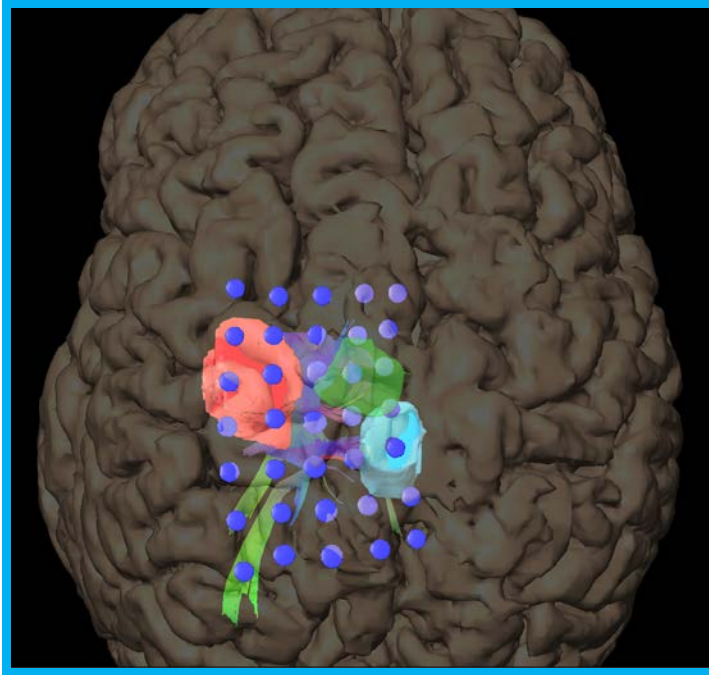


Figura 34: Reconstrucción 3D de la manta de electrodos con la zona epileptógena en verde, la zona motora del brazo y de la mano izda en rojo y de la pierna en azul.

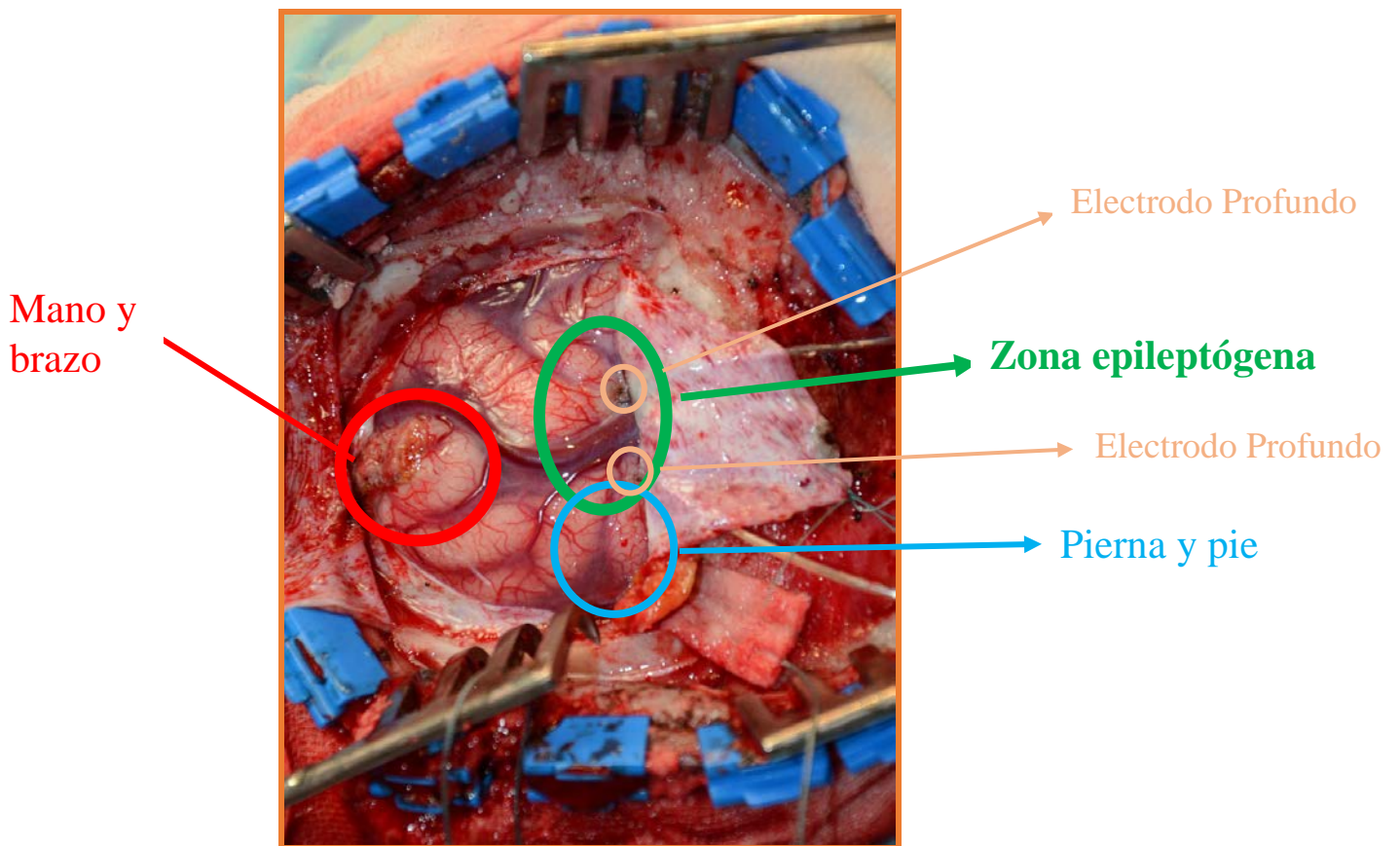


Figura 35: Foto quirúrgica con resultado del mapeo cortical y localización de la zona epileptógena a ser resecada en verde.

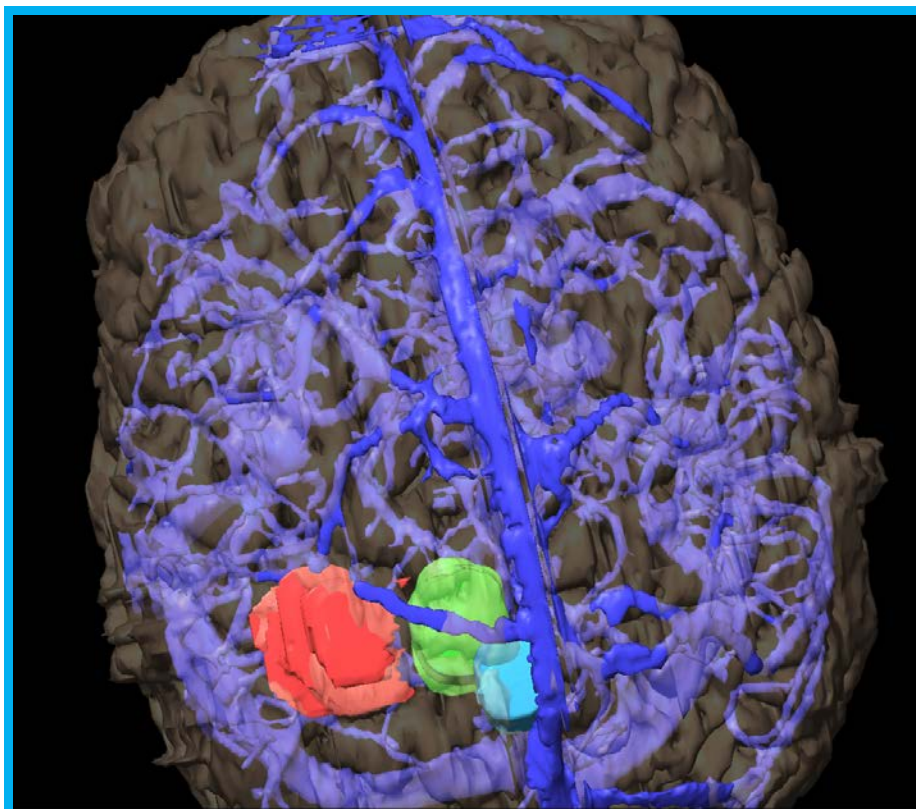


Figura 36: Planificación quirúrgica con el neuronavegador visualizándose las venas en la angio RM.

Tratamiento Quirúrgico: La cirugía se realizó con reapertura de la craneotomía realizándose resección quirúrgica de zona epileptógena conservando la vena de drenaje cortical (Figura 36). Durante la cirugía se realizaron potenciales evocados somatosensoriales y estimulación subcortical para localizar el tracto córtico-espinal durante la cirugía.

Posteriormente a la cirugía, el paciente presentó una paresia leve en el pie izquierdo que ha ido recuperando progresivamente con rehabilitación. La anatomía patológica de la displasia fue tipo IIB. El paciente está libre de crisis con 3 años de evolución. (Figura 37)

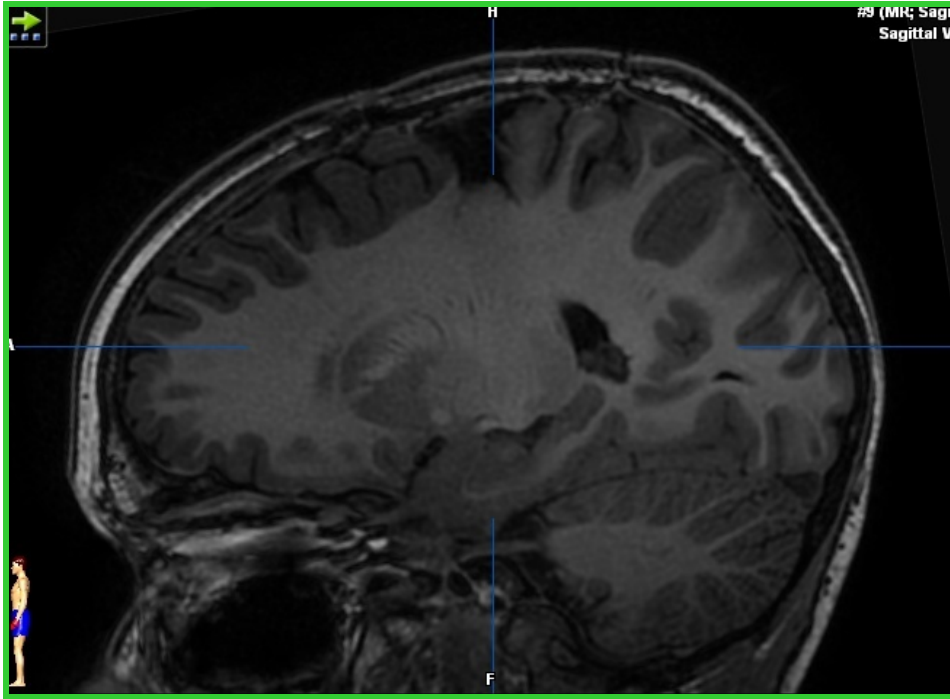


Figura 37: RM postquirúrgica con resección a medida guiada por los electrodos subdurales y profundos.

VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

En este trabajo, el principal interés es analizar los resultados de la cirugía de la epilepsia en un grupo de pacientes pediátricos, estudiados con implantación de electrodos intracraneales, intervenidos por el autor del estudio y determinar la precisión de un nuevo método de implantación de electrodos profundos realizados en 24 de los 30 pacientes.

El presente estudio ha permitido profundizar en el conocimiento sobre la cirugía de la epilepsia extratemporal en niños diferenciando del procedimiento de pacientes adultos. Ha aportado información valiosa para evaluar nuestros resultados quirúrgicos y extraer conclusiones basadas en las características de nuestra población y nuestros recursos.

Hemos podido identificar qué factores condicionan el pronóstico postquirúrgico de un grupo de pacientes intervenidos en el Hospital Niño Jesús y validar una nueva técnica de implantación de electrodos profundos.

VII.1. Factores epidemiológicos:

La incidencia de la epilepsia es variable según la edad y oscila entre, 30 y 233 casos por cada 100.000 habitantes y año, según un estudio europeo. De ellos se diagnostican como refractaria un 30%. La incidencia de epilepsia refractaria es de 6/100.000; en España podría ser 2.400 pacientes/año aproximadamente, el 50% generalizada y el 50% focal. La prevalencia de la epilepsia es de 4-8/1.000 habitantes; por ello, en España, habría unos 200.000 pacientes con epilepsia; de ellos, 60.000, aproximadamente, con epilepsia refractaria, de los que el 80% corresponde a niños [2].

Un registro realizado por la ILAE de cirugía de la epilepsia en niños de países desarrollados, mostró que las principales etiologías al estudio histopatológico fueron: displasias corticales (42,4%), tumores (19,1%), atrofia o secuela vascular (10%), esclerosis del hipocampo (6.5%). Los porcentajes son muy diferentes en adultos, donde la principal etiología es la esclerosis hipocampal (43.5%), seguida de los tumores (30%) y las displasias corticales ocupan el tercer lugar con sólo un 13% de los casos. La displasia cortical (DC) es la principal causa de epilepsia refractaria en niños [85,86].

En centros de cirugía de epilepsia pediátrica, aproximadamente, el 80% de los pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia, tiene epilepsia extratemporal y, la mayoría de los casos, corresponde a epilepsia del lóbulo frontal o perirrolándica. En nuestro estudio 12 pacientes (40%) presentaban displasia frontal seguido por perirrolándicas en 8 pacientes (26,67%) porcentaje similar al de otros estudios [86, 87].

En nuestra serie, la mitad de los pacientes eran niños y la otra mitad, niñas. En la cuarta parte de los pacientes, los síntomas de epilepsia empezaron cuando tenían menos de un año de edad, en la mitad cuando tenían entre 1 y 4 años de edad y, en otra cuarta parte, cuando tenían cinco años o más (Tabla 4). En promedio, las crisis epilépticas empezaron a los 3,6 años de edad, pero en el paciente en el que más precozmente aparecieron fue a los dos meses de edad y, en el que más tarde se iniciaron fue a los 15 años (Tabla 5). Estos hallazgos son similares a los observados en niños tratados en otras unidades de cirugía de la epilepsia. [7, 88].

La edad media de los pacientes en el momento de la cirugía fue de 10 años. El paciente más joven fue operado cuando tenía 3 años y, el paciente más mayor, cuando estaba a punto de cumplir 18 años. Aproximadamente, una cuarta parte de los pacientes tenían menos de 5 años de edad, la mitad tenían entre 5 y 13 años, aproximadamente un tercio tenía 14 años o más, distribución bastante esperable en el contexto de un hospital pediátrico.

En nuestra serie no encontramos pacientes con antecedentes de crisis febril, registrándose en cambio, trauma craneoencefálico, infección y antecedentes perinatales en 2 pacientes.

En cuanto a antecedentes familiares de epilepsia se observó antecedentes en 2 pacientes (6,6 %).

Con respecto a la localización de la zona displásica, nuestros resultados también son similares a otros estudios que reportan una mayor frecuencia del lóbulo frontal en 12 (40%) la lesión reseçada estaba en región frontal, en 23,3% en región rolándica, en 20% en región occipital, en 10% en región parietal, y en 6,7% en región parieto-occipital coincidiendo con los datos publicados en la literatura [89].

La epilepsia se agravó en 6 pacientes (20%) necesitando ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro Hospital por status epiléptico, fenómeno descrito también por Tassi que observó que más de 30% de los pacientes habían presentado status epiléptico [61].

Los 7 pacientes que había sido intervenidos previamente presentaban una epilepsia refractaria, con una frecuencia alta de crisis diarias motivo por lo cual se decidió volver a estudiarlos con electrodos intracraneales y plantear una nueva intervención. En la literatura se encuentran estudios que avalan la eficacia de la reintervención quirúrgica en pacientes que la primera cirugía ha sido fallida [90 ,91, 92].

VII.2. Exploraciones Prequirúrgicas:

VII.2.1. Registro con video EEG (VEEG):

El VEEG es la una prueba clave que se debe realizar en todos los potenciales candidatos para cirugía de epilepsia extratemporal. La importancia del registro con VEEG es su capacidad para analizar la semiología de las crisis, correlacionar con la zona de registro ictal, determinar su propagación a otras zonas del cerebro y localizar las anomalías epileptiformes interictales [29].

La situación más frecuente en la práctica clínica es la dificultad para encontrar anomalías ictales o interictales focales en electroencefalogramas de rutina en pacientes con epilepsia extratemporal, por lo que todos los potenciales candidatos requieren VEEG [58].

La clínica de las crisis en la displasia cortical depende básicamente a la edad de inicio de las crisis, así como su localización [93, 94].

En nuestra serie, las crisis más frecuentes fueron las crisis parciales simples y crisis parciales complejas, las cuales algunas se generalizaban. En pacientes con lesiones rolándicas (6 pacientes 20%) se observaron crisis parciales simples motoras y un paciente con crisis generalizada. Es importante mencionar que algunos pacientes presentaban más de un tipo de crisis y, algunas veces, es difícil localizar las anomalías ictales e interictales y cuadrar con la semiología.

En la epilepsia del lóbulo temporal, las anomalías intercríticas se caracterizan por aparecer en la región temporal anterior. En las epilepsias extratemporales, el valor localizador de la neurofisiología es mucho menor y no es infrecuente encontrar una discordancia entre la zona de inicio ictal y las anomalías interictales o, anomalías

interictales muy extensas que pueden ser multilobares y localizadas en los dos hemisferios. [95, 96, 97].

En nuestro estudio observamos una discordancia entre la zona de registro de ictal y la zona de alteraciones interictales en 17,7% de los pacientes. En un paciente se registraron alteraciones intercríticas en la región frontal y el registro de las crisis fue en región parietal. De los 10 pacientes con alteraciones intercríticas fronto-parietales, en un caso el EEG crítico registró crisis en zona parietal y en otro en región parieto-occipital.

En los 5 casos que se observaron anomalías intercríticas fronto-parietales, las crisis se registraron en región central. Es decir, en 5 de 30 pacientes, la zona de alteraciones intercríticas y la zona ictal fue diferente. La concordancia observada en entre la zona de las descargas intercríticas y la zona de registro de las crisis fue del 83,3% y el índice Kappa (concordancia observada menos concordancia esperada por azar) fue de 0,78 (Intervalo de confianza al 95%: 0,61-0,95 ($p < 0,0001$)) (Tabla 9).

Estos resultados coinciden con otras series publicadas que también observaron una incapacidad localizadora del EEG en epilepsias extratemporales justificando la implantación de electrodos intracraneales [98,99, 100]. Palmini sugiere que la región cortical que genera las anomalías interictales no coincide con el área de inicio de las crisis y puede haber una discordancia entre la zona ictal e interictal [26].

Otros autores, como Quirk, atribuyen los cambios en la localización a las descargas interictales, a la fluctuación que ocurre a lo largo del día y durante el sueño, que pueden dificultar su localización exacta [101].

Otra explicación sería que las propiedades resistivas de la duramadre, el hueso o la piel causarían una atenuación del registro de EEG impidiendo su localización precisa y la falta de resolución espacial del scalp EEG [30,102,103].

Por otro lado, algunas áreas de la corteza, como el área frontal basal, son difíciles de registrar por no estar accesibles para el EEG de superficie [104].

Por lo descrito anteriormente, es importante delimitar con electrodos intracraneales la localización de la zona de inicio de las crisis (ZII) y la localización de las alteraciones epileptiformes interictales (ZI) para determinar conjuntamente con la lesión en la RM la hipótesis de la zona epileptógena y la resección quirúrgica.

En pacientes candidatos a cirugía de epilepsia donde los estudios muestran resultados discordantes en la monitorización con VEEG con distintos focos, falta de

congruencia entre las anomalías epileptógenas y las pruebas de imagen estructural y funcional es imprescindible usar electrodos intracraneales para delimitar la ZE y para lograr buenos resultados quirúrgicos [5, 105, 106].

VII.2.2. Hallazgos radiológicos (RM estructural).

Los avances en las neuroimágenes han permitido un aumento de la detección de las DCF, revelando que este tipo de lesiones son más frecuentes de lo se creía previamente. De esta forma, ciertas epilepsias que se consideraban criptogénicas ahora se han asociado a displasias corticales.

La RM contribuye a determinar el posible origen focal de las crisis, así como a establecer el pronóstico postquirúrgico. Además, establecer la localización exacta de una lesión estructural y sus relaciones con áreas funcionales, es imprescindible para conocer el riesgo quirúrgico y la posibilidad de una resección completa, en muchos casos, esencial para conseguir controlar las crisis.

El diagnóstico de las DCF se basa en el análisis detallado del espesor cortical y el patrón de los surcos y giros, así como de la interfaz entre SG-SB y de la señal de la SB desde la corteza hasta el borde ventricular [107].

Son signos típicos de una DCF la alteración del patrón normal de las circunvoluciones, el engrosamiento cortical, la pérdida de la diferenciación de la unión SB-SG y la alteración de la señal en la SB, habitualmente sin efecto expansivo. Algunas DCF pueden pasar inadvertidas en una RM de 1,5 T y, de hecho, una de las principales indicaciones de los equipos de 3 T ha sido el diagnóstico de las DCF. Uno de los trabajos más relevantes, en 45 pacientes comprobados histológicamente, demostró que la RM de 3 T puede, con el mismo protocolo, detectar hasta un 40% más de lesiones que la de 1,5 T, cambiando el tratamiento en más de un 35% de los casos [108].

Las alteraciones radiológicas encontradas en esta tesis fueron: borramiento de la interface SB-SG en 15 (65,2%) pacientes, aumento de la señal córtico-subcortical en 11 (47,8%), engrosamiento cortical en 9 (39,1%) y, anormalidad en surcos y giros en 6 (26,1%). Menos frecuentes fueron la disminución de volumen de la sustancia blanca, que se observó en 3 (13,0%) pacientes. El signo de transmante se observó solamente en un caso (4,3%).

Estos resultados son coincidentes con otros estudios de referencia en los cuales, el borramiento en la unión SB-SG es una de las alteraciones radiológicas más frecuentes en las DCF [61,108]. Kuzniecky reporta una asociación entre las alteraciones radiológicas y la histología observando la presencia de hiperintensidad de señal en T2 en las DCF tipo II. En nuestro estudio encontramos resultados similares, sin embargo, no ha sido posible predecir el tipo histológico de la displasia solamente con el análisis de la RM [109].

Con respecto a la localización de la displasia en la RM, se observó predominancia frontal la mayoría de los pacientes, seguidas por rolándicas, parietal, parieto-occipital y occipital. En más de la mitad de los pacientes el hemisferio en el que se localizaba la lesión era el izquierdo que correspondía al hemisferio dominante en casi la totalidad de los pacientes. Estos hallazgos dentro del contexto de la literatura nos ubican con resultados similares [110, 111, 112].

VII.2.3.RM funcional:

La RM funcional es una técnica no invasiva que rutinariamente se utiliza en los casos de epilepsia refractaria en zonas elocuentes, que ha contribuido al manejo y toma de decisiones quirúrgicas en los pacientes sometidos a una cirugía de epilepsia [113].

Actualmente cumple un rol primario en la evaluación prequirúrgica, ya que, permite definir la relación anatómica entre las lesiones displásicas y las áreas funcionalmente elocuentes de la corteza cerebral, para determinar el riesgo de déficit cuando son resecaadas y permitir una máxima resección del tejido anormal con la menor morbilidad.

Las áreas funcionales más frecuentemente estudiadas corresponden a las áreas motoras, sensitiva, visual y las áreas funcionales del lenguaje (áreas de Wernicke y Broca).

Esta técnica además provee información acerca de la posible reorganización de las áreas funcionales, lo que puede ser muy importante para determinar la estrategia quirúrgica.

En algunos casos, se ha demostrado cierto grado de funcionalidad alojada en el tejido displásico adyacente a las áreas elocuentes [21].

En esta tesis, la RM funcional motora, sensitiva, visual y de lenguaje evidenció que la displasia se localizaba en una zona elocuente en 24 (80%) pacientes. Las zonas elocuentes más frecuentemente involucradas son la visual en una tercera parte de los pacientes, seguida por la motora, de lenguaje y sensitiva.

Otras técnicas como la tractografía mediante tensor de difusión (DTI), también permiten identificar de manera no invasiva las fibras que deben ser respetadas durante la cirugía [114, 115].

La tractografía en nuestra serie mostró relación de la displasia con la vía visual en 10 (33,3%) pacientes, y relación con el tracto córtico-espinal en 9 pacientes con displasia en la zona rolándica (30,0%).

En esta serie de pacientes, la RM funcional ha sido importante para la planificación de la cirugía en las áreas elocuentes, aunque sigue siendo imprescindible la utilización de técnicas invasivas como el mapeo intraoperatorio o la estimulación cortical con electrodos invasivos, para prevenir déficits motores, sensitivos y de lenguaje.

VII.2.4. PET-FDG

La tomografía por emisión de positrones PET (Positron Emission Tomography) con 2-(18F) fluoro-2-desoxi-D-glucosa (PET-FDG) evalúa el metabolismo cerebral de la glucosa, que es una medida de la actividad neuronal [116]. Esta técnica se emplea en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia como estudio interictal, ya que la lenta captación cerebral de glucosa y el corto período de semidesintegración del flúor dificultan la obtención de estudios ictales. La PET-FDG interictal detecta una disminución focal de captación de glucosa, que se describe como un hipometabolismo en el período intercrítico.

La sensibilidad de la PET-FDG es mayor en niños que en adultos, y resulta particularmente útil en edades tempranas, en las que algunas lesiones epileptógenas pueden no visualizarse adecuadamente en la RM, en relación con la mielinización cerebral incompleta, y sí la zona de hipometabolismo asociada [116].

En esta tesis observamos una alta sensibilidad de la PET-FDG en el diagnóstico de DCF, evidenciando que el 93,3% de los pacientes presentaban alteraciones

metabólicas en la zona de displasia, entre las cuales el 73,33 % eran hipometabólicas y el 20% hipermetabólicas.

Nuestros resultados son coincidentes con los dos trabajos de referencia de Lerner 2009 y Chassoux 2010. En la serie de Chassoux, que analiza 23 casos de DCF con RM negativa, la PET fue positiva en 78% de los casos [117]. En el estudio de Lerner se obtuvieron mejores resultados observando alteraciones metabólicas en el 95% de los casos de DCF [118]. Estos estudios confirman que se trata de una técnica con gran valor en el estudio de las DCF, sin embargo, su principal limitación es la falta de resolución espacial.

Con objetivo de mejorar esta deficiencia espacial, Salamon y colaboradores, desarrollaron una variante metodológica de la PET-FDG, que consiste en la fusión de las imágenes adquiridas mediante la exploración PET y la RM, también denominada coregistro PET-RM que permite visualizar la alteración metabólica correlacionando con la anatomía en la RM [119].

Con respecto a la técnica de fusión, Kim realizó un estudio con 48 pacientes comparando la sensibilidad de la RM, PET y la fusión PET-RM en las DCF, observando que la sensibilidad de la RM era del 62%, la del PET del 81% y la sensibilidad combinada de la fusión RM-PET del 83% para detectar las displasias [68].

Comparando el PET-RM con el SPECT ictal, que ronda el 80% de sensibilidad, la rentabilidad diagnóstica de la fusión PET-RM es mayor en los casos de epilepsia extratemporal, y, además, desde el punto de vista técnico y logístico es mucho más accesible [120].

En esta tesis, empleamos la técnica de fusión para delimitar mejor la anatomía de las displasias, principalmente en aquellas asociadas a cambios sutiles en la RM, displasias pequeñas, displasias mal delimitadas y también para planificar los estudios invasivos con electrodos intracraneales en zonas de hipometabolismo muy extensas.

En las DCF tipo I, en muchos casos no existe una relación entre la extensión de la alteración metabólica en la PET-FDG y los límites anatómicos de la DCF, observándose en la PET un hipometabolismo más extenso que la lesión estructural visible en RM [68].

Este es un problema clínico importante, ya que las lesiones extensas plantean grandes problemas para delimitar la ZE mediante la implantación de electrodos

subdurales empleándose preferentemente electrodos profundos para evitar grandes craneotomías.

Por todo ello, en pacientes con epilepsia extratemporal la PET-FDG, el corregistro PET-RM puede, además de mejorar el rendimiento diagnóstico de la RM, ayudar en la planificación de la implantación de electrodos intracraneales, delimitar con mayor precisión los bordes o la extensión de la resección quirúrgica y así evitar resecciones incompletas de la ZE [121].

VII.3. Implantación de electrodos:

La monitorización con electrodos intracraneales es una práctica frecuente en las epilepsias extratemporales para delimitar la zona epileptógena con ECoG y para realizar estimulación cortical con mapeo de zonas elocuentes. Desde que Penfield y Jasper [122] describieron el uso de electrodos subdurales para localizar el inicio de las crisis en pacientes con epilepsia, los electrodos intracraneales se han convertido en el método de referencia cuando los resultados de las pruebas no invasivas son ambiguos o no delimitan con precisión la ZE [123, 124].

Las ventajas de realizar investigaciones con electrodos intracraneales incluyen una mejor resolución espacial, la ausencia de artefactos electroencefalográficos y la posibilidad de realizar estimulación cortical [105]. Algunas desventajas incluyen el limitado muestreo cortical (se centra la implantación en una determinada zona del cerebro) con la posibilidad de no localizar el foco epiléptico y la posibilidad de complicaciones además del incremento de costes. Un estudio que evaluó la utilidad de la implantación de electrodos intracraneales en diferentes escenarios, de acuerdo con la congruencia del electroencefalograma ictal y la RM, muestra que la utilidad de realizar registros intracraneales es baja en pacientes donde existe congruencia global entre la RM y la EEG. La utilidad es mayor en los grupos de pacientes donde exista falta de congruencia entre la RM y el EEG, en displasias mal delimitadas o localizadas en zonas elocuentes [125].

Existen diferentes tipos de electrodos intracraneales disponibles: mantas de electrodos subdurales, tiras y electrodos profundos. Habitualmente se emplea una manta de electrodos subdurales sobre la superficie del cerebro (mantas) cuando la lesión se localiza en la corteza superficial o cuando se necesita un mapeo de las áreas elocuentes.

La principal ventaja de las mantas de electrodos subdurales es la posibilidad de realizar ECoG y simultáneamente, el mapeo de zonas elocuentes de lenguaje, motora y sensitiva. Además, es posible su utilización en niños incluso menores de 1 año [126]. La principal desventaja radica en la necesidad de realizar una craneotomía amplia y la posibilidad de complicaciones como edema cerebral. Los electrodos profundos se utilizan para zonas más profundas del cerebro, zonas inaccesibles para implantación de mantas y para registros de zonas extensas y bilaterales. Sus ventajas son la rápida implantación obviando craneotomías extensas y la principal limitación es la falta de precisión en la corteza cerebral para el mapeo cortical [127].

La implantación de electrodos intracraneales es fundamental sobre todo en la localización de focos extratemporales, frecuentes en la epilepsia infantil. La electrocorticografía permite definir la ZE, ya que la ZE frecuentemente se extiende más allá de la lesión visible en RM [128, 129].

En el presente estudio, las indicaciones para la implantación de electrodos intracraneales fueron la presencia de lesión en una zona elocuente o contiguas, la mala delimitación de los márgenes de la displasia en la RM, la ausencia de lesión clara en la RM, la discordancia en la localización de la ZE y lesión estructural en los estudios no invasivos; y la imprecisión de la zona de inicio de las crisis (Zona de inicio ictal) con sospecha de otras zonas corticales involucradas en las crisis. Estas indicaciones están descritas y consensuadas en varios estudios y el principal objetivo es obtener mejores resultados quirúrgicos en epilepsias extratemporales [130, 131].

Para determinar la extensión en 3 dimensiones de las alteraciones epileptógenas en nuestra serie en 18 pacientes, se realizó una combinación de mantas subdurales y electrodos profundos. La ventaja de esta técnica es analizar la propagación de las crisis en superficie y también en profundidad delimitando con más precisión los límites de la ZE y su relación con zonas elocuentes. Este tipo de implantación está descrita y ha sido avalada también en otros centros [132]. En 6 pacientes se implantaron únicamente electrodos profundos, sin necesidad de craneotomía por presentaren lesiones muy extensas, multilobares sin necesidad de mapeo cortical.

Aunque existen criterios establecidos para el empleo de electrodos intracraneales no existe una uniformidad en todos los centros. Algunos centros, por diversas razones, prescinden de los estudios con electrodos intracraneales [133,134] y, otros centros determinan la extensión de la zona epileptógena con la resección de las anomalías

epileptiformes guiada por los electrodos [135, 136]. Es difícil analizar las diferencias en distintos centros por la diversidad de pacientes y de criterios adoptados en la inclusión de pacientes.

La capacidad localizadora de las alteraciones epileptiformes tanto interictales como ictales con el registro con electrodos intracraneales en esta tesis ha sido muy alta, localizándose la zona de inicio ictal en 100% de los pacientes. Esta información ha sido muy relevante durante la cirugía para conseguir mejores resultados quirúrgicos.

La mayoría de los estudios publicados con electrodos intracraneales confirman estos resultados. En un estudio de Kim y colaboradores, con 55 pacientes, concluyen que la resección de las descargas ictales está asociada a una mayor posibilidad de estar libre de crisis a los 24 meses de la cirugía [137]. En otro estudio, Park demuestra que la persistencia de descargas ictales en la ECoG es el principal factor de fracaso de la cirugía y mal pronóstico [138] y del mismo modo, Bautista y colaboradores de la Cleveland Clinic también concluyen que la persistencia descargas epileptógenas alrededor de la resección quirúrgica indica una alta probabilidad de persistencia de crisis después de la cirugía [139].

En esta tesis, presentamos resultados favorables en el 80% de los pacientes con la resección de las anomalías epileptiformes observadas en el EEG. Sin embargo, algunos centros reportan peores resultados quirúrgicos empleando electrodos intracraneales con 66% de los pacientes libres de crisis en el estudio de Fauser, y 54% en el estudio de Wyllie [140, 141, 142]. Estos peores resultados son debidos a la implantación de electrodos en casos más difíciles con displasias más extensas, localizadas en zonas elocuentes y en algunos casos con RM sin alteraciones significativas o negativas.

VII. 4. Precisión de implantación de los electrodos profundos.

Las técnicas de estereoelectroencefalografía (SEEG) para la implantación de electrodos profundos, recientemente, han experimentado un enorme auge en centros de Europa y EE.UU. Este impulso viene motivado por el desarrollo de la técnica de imagen, las mejoras en los materiales de los electrodos y los nuevos métodos de implantación.

En la descripción inicial propuesta por la escuela francesa de Bancaud y Talairach a finales de los años 50, el estudio SEEG consiste en un complejo método compuesto por múltiples pasos. El marco estereotáxico de Talairach y el sistema de doble cuadrícula han sido empleados junto con la angiografía cerebral durante muchos años, permitiendo la implantación de múltiples electrodos de registro en profundidad con precisión y seguridad [143]. La complejidad del procedimiento y sus potenciales complicaciones han podido restringir su generalización, a pesar de ser un método antiguo y de eficacia demostrada.

La principal ventaja que ofrecen los electrodos profundos es la oportunidad de medir la actividad eléctrica epileptógena en 3 dimensiones. Los electrodos profundos están indicados para registrar la actividad epileptógena en estructuras profundas que no se pueden cubrir con mantas, como la corteza de la ínsula, el giro del cíngulo, las zonas frontales basales y mediales, zonas interhemisféricas, zonas profundas parietales y occipitales o displasia que se extienden en la profundidad de un giro o surco.

Actualmente, la implantación de electrodos profundos todavía se realiza en muchos centros con la colocación del marco de estereotaxia. La principal ventaja de este método de implantación es la alta precisión en la colocación de los electrodos. Las desventajas, fundamentalmente en pacientes pediátricos, son la necesidad de implantar y adaptar el marco de estereotaxia al cráneo, el incremento del tiempo quirúrgico y la necesidad de desplazar el niño para realizar un TAC con el marco, antes de la de la cirugía de implantación.

Con la evolución de las técnicas quirúrgicas, sobre todo, desde la incorporación de sistemas de navegación con fusión de imágenes, hasta la más reciente aplicación de sistemas robóticos, se han reducido los tiempos quirúrgicos, muy significativos hace algunos años, al obviar el tiempo llevado a cabo para la colocación del marco de estereotaxia, los cálculos y reposicionamiento de coordenadas característicos del método tradicional con marco.

Debido a dificultades técnicas del método de SEEG con marco, principalmente en pacientes pediátricos, el Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús (HIUNJ) ha sido el primer Hospital en España en desarrollar una nueva técnica de implantación de electrodos profundos con neuronavegación sin la necesidad de implantar un marco de estereotaxia. En el HIUNJ se adaptó el neuronavegador de BrainLab acoplado a un brazo poli-articulado (VarioGuide®), fabricado para realizar biopsias cerebrales de

lesiones milimétricas. Realizando algunas modificaciones en la técnica, como el uso de una cánula para mejorar la precisión, se consiguieron muy buenos resultados en la precisión, con una baja incidencia de complicaciones. Además de ser el coste de la VarioGuide® significativamente inferior a los robots utilizados actualmente en este campo (Rosa® y Renishaw®), las principales ventajas de esta nueva técnica son la facilidad y simplicidad en su manejo con una reducción del tiempo quirúrgico y la posibilidad de utilizarlo en pacientes de muy poca edad. Otra ventaja del empleo del navegador es la posibilidad de realizar la fusión de imágenes y de reconstruir en 3 dimensiones la manta de electrodos, los electrodos profundos, los giros y surcos cerebrales con la fusión de imágenes de la RM estructural, RM funcional y el PET (Fig. 17).

El empleo de la VarioGuide® para realizar biopsias endoscópicas de tumores intraventriculares en pacientes pediátricos con ventrículos laminares ha sido previamente publicado por el autor de la tesis [144].

En el presente estudio se procedió a la implantación de electrodos profundos combinados con mantas de electrodos subdurales en 18 pacientes y se realizó la implantación de electrodos profundos atornillados al cráneo, sin manta, en 6 casos siguiendo la técnica de SEEG.

Las características de los pacientes se describen en la Tabla 30. En total se implantaron 111 electrodos profundos y el tiempo medio de registro de los electrodos fue de 7 días (rango 3-11 días). En todos los pacientes, la implantación de los electrodos profundos se realizó con la VarioGuide® determinándose la precisión del método de implantación, que consiste en medir el error entre la trayectoria diseñada en la RM prequirúrgica y la localización real del electrodo, visualizada en el TAC postquirúrgico (Fig. 18)

En la presente serie, el error promedio en la implantación de la punta del electrodo profundo, medido como la distancia euclidiana entre la localización perfecta en el punto planificado y la localización real de la punta del electrodo, fue de 2,55 mm \pm 1,43 mm (Tabla 16) y el error promedio de la implantación del electrodo profundo en el punto de entrada en la cortical externa del hueso craneal, fue de (media \pm DE) 3,15 mm \pm 1,69 mm (Tabla 12) sin necesidad de recolocar ningún electrodo. La precisión empleando la VarioGuide® en el presente estudio, comparada con la de otras series de sistemas robotizados, es ligeramente menor.

En un estudio del grupo de Milano en 2013, Cardinale y colaboradores empleando el sistema robotizado Neuromate Renishaw® con arteriografía prequirúrgica, determinaron la precisión del método en 115 pacientes implantando 1567 electrodos. En este estudio, observaron un error en la entrada del electrodo con una mediana de 1,43 mm (P25-P75: 0,91-2,21 mm) y un error de la punta del electrodo con una mediana de 1,77 mm (P25-P75: 1,25-2,51 mm). Observaron complicaciones consideradas graves en 2,4% de los pacientes por hematomas intracraneales [145].

En otro estudio reciente de 2016, el grupo de González-Martínez de la Cleveland Clinic, publican sus resultados con el robot Rosa® en 101 pacientes adultos con 1.245 electrodos implantados con angio RM sin arteriografía. En este estudio el autor efectuó el cálculo de 500 trayectorias en 46 pacientes evidenciando un error en la entrada del electrodo con una mediana de 1,2mm (P25-P75: 0,78-1,83 mm) y en la punta del electrodo de 1,7 mm (P25-P75: 1,20-2,30 mm). El máximo error en la entrada del electrodo fue 5,1 mm y el mínimo 0,3mm. El máximo error en la punta del electrodo fue de 7,1 mm y el mínimo 0,4mm. La implantación de los electrodos tuvo un error menor de 2 mm en la mayoría de los pacientes (91% en el punto de entrada y 83% en la punta del electrodo). En 4 pacientes (4%) se observaron complicaciones mayores con 2 hematomas subdurales y 2 hematomas intraparenquimatosos localizados en el punto de entrada del electrodo en la corteza cerebral [83].

Con la mejoría de la precisión de los sistemas de navegación, empezaron a aparecer nuevos estudios de implantación de electrodos con brazos articulados, fabricados para realizar biopsias cerebrales, acoplados al neuronavegador. Estos sistemas evitan la implantación del marco, simplifican la cirugía, disminuyen el tiempo anestésico y presentan pocas complicaciones.

Uno de los primeros estudios publicados con neuronavegador ha sido de Murphy y colaboradores, que describe la utilización del brazo del navegador de Medtronic midiendo, únicamente el error en la punta del electrodo de 2,0 mm (1,8-2,5 mm) con un número limitado de 13 pacientes sin aportar datos sobre el error en la entrada del electrodo [146].

Posteriormente Mehta y colaboradores (2005), también emplean el brazo del navegador de Medtronic añadiendo una cánula de implantación en 20 pacientes con 51 electrodos implantados, estableciendo únicamente el cálculo del error medio de la punta

del electrodo de 3,1 mm (0-7 mm) sin aportar datos sobre la desviación en la entrada del electrodo [147].

Del mismo modo, Mascott estudia la precisión del navegador de Medtronic con el brazo Vertek[®] y una cánula distinta para mejorar la precisión y, a diferencia del estudio anterior, emplea un número elevado de fiduciales para mejorar el registro. En este estudio, el autor implantó 42 electrodos y obtuvo un error medio de 2,4 mm (intervalo de confianza al 95%: 2,1-2,7 mm) en la punta del electrodo sin aportar información del error en la entrada del electrodo [148].

Más recientemente Nowell y colaboradores (2014), publican sus resultados con 22 pacientes calculando la precisión de 187 electrodos utilizando el brazo Vertek[®] de Medtronic con un nuevo programa de navegación. El error medio de la punta del electrodo fue de 3,66 mm (0,9-6,8 mm) sin datos sobre la precisión en la entrada del electrodo [149]. Estos resultados son peores comparados con los obtenidos en esta tesis.

Al comparar la precisión de la VarioGuide[®] en nuestra serie con 111 electrodos, nuestros resultados no han sido tan buenos frente a los reportados en la literatura con el uso de la robótica. Sin embargo, al comparar con otros métodos de implantación que utilizan la neuronavegación observamos resultados muy similares (Tabla 31) [146, 147, 148, 149].

Tabla 31: Tabla comparativa de estudios publicados con el error medio de implantación de electrodos profundos empleando sistemas de navegación.

Autor	Sistema	Nº trayectorias	Error medio al target
Murphy (146)	SteathStation Image-Guided System	208	2.0 mm (rango 1.8-2.5 mm)
Mehta (147)	Vertex (Medtronic)	51	3.1 mm (rango 0-7.0 mm)
Mascot (148)	Vertex (Medtronic)	42	3.6 mm (rango 2.4-3.6 mm)
Nowell (149)	Guide Frame DT (Medtronic)	189	3.6 mm (rango 0.9-6.8 mm)
Budke (2017)*	Vario guide (BrainLab)	110	2.55 mm (rango 0.5-5 mm)

Una de las limitaciones de este estudio es el escaso número de pacientes y, en el futuro, harán falta más estudios, con un mayor número de pacientes, para afianzar la técnica de implantación con la VarioGuide®.

Existen otros condicionantes en la implantación de los electrodos que deben ser consideradas y que se relacionan con la necesidad de equipos de elevada sofisticación, la disponibilidad de electrodos de elevado coste económico y un equipo profesional multidisciplinar con un neurofisiólogo con conocimientos suficientes para interpretar el EEG con electrodos profundos y finalmente, la curva de aprendizaje de la técnica de implantación. Este proceso de aprendizaje puede paliarse y optimizarse relegando estas técnicas a los centros con mayor número de procedimientos, habituados al uso de estas tecnologías.

Con una perspectiva de política de salud que intentase optimizar la eficiencia y la calidad asistencial en el manejo quirúrgico de la epilepsia en la infancia, se deberían canalizar los pacientes a centros de referencia que traten a un elevado número de pacientes, dotados con los equipos más vanguardistas, con mayores recursos económicos y un personal debidamente cualificado para el manejo de esta patología tan compleja.

VII. 5. Resultados de la cirugía

El objetivo de la cirugía de la epilepsia es conseguir la desaparición completa o disminución significativa de las crisis sin causar un déficit neurológico inaceptable al paciente. Este objetivo se facilita con el estudio prequirúrgico que determina la ZE que se define como el área de tejido cerebral necesario y suficiente para originar las crisis epilépticas, y cuya extirpación o desconexión conduce a la supresión de las mismas.

La cirugía de la epilepsia en la edad pediátrica comenzó a ser seriamente considerada a partir de 1975, cuando Davidson y Falconer demostraron que en este grupo también se podía conseguirse un buen control de crisis, similar a los resultados obtenidos en adultos [16].

Posteriormente, algunas intervenciones quirúrgicas han demostrado ser efectivas en los pacientes con epilepsia refractaria, como la lobectomía temporal, que en la

mayoría de los centros de cirugía de epilepsia tiene un porcentaje de cura de más del 85% de los casos. Sin embargo, en la epilepsia extratemporal los resultados quirúrgicos son más pobres y oscilan entre el 40 y el 60%. El principal motivo que explica estos peores resultados en la epilepsia extratemporal es la dificultad para localizar el foco epileptógeno necesitando estudios de neuroimagen y neurofisiológicos más complejos para delimitar con precisión la ZE y, a la vez, preservar las regiones elocuentes [150, 151,152,153,154].

El tipo de cirugía para la epilepsia extratemporal más frecuente empleado en niños es la cirugía resectiva del foco epileptógeno, considerado el más efectivo con el objetivo de conseguir la desaparición completa de las crisis [155]. Otros procedimientos quirúrgicos son las transecciones subpiales, hemisferectomías, lobectomías anatómicas, callosotomía y la estimulación vagal, con peores resultados [156,157]. Todos estos procedimientos, excepto la callosotomía y la estimulación del nervio vago, engloban la resección lesional, agregándose o no, cierto grado de resección del tejido circundante, que puede ser de aspecto anatómicamente normal, pero que la ECoG muestra que está incorporado al foco epileptógeno.

En el presente estudio, se realizó cirugía resectiva con lesionectomía y corticectomía perilesional con neuronavegación en todos los pacientes. La delimitación de la zona a ser resecada durante la cirugía, fue planificada por los hallazgos de neuroimagen (PET y RM) y el estudio neurofisiológico con los electrodos intracraneales. Este tipo de resección realizada a medida es conocido en la literatura anglosajona como “*taylored cortical resection*” [158].

En el análisis de los datos de este estudio con 30 pacientes operados, 24 (80%) de los pacientes lograron estar libres de crisis en estadios de Engel I a los 24 meses de la cirugía y 6 (20%) pacientes presentaron una reducción del número de crisis. Estos resultados, dentro del contexto de la literatura, son algo mejores a los obtenidos en otros centros de referencia de cirugía de epilepsia [155, 158, 159].

En esta tesis, los resultados quirúrgicos han sido analizados exclusivamente en un grupo de pacientes pediátricos con DCF extratemporales y, los factores que pueden haber contribuido a mejores resultados quirúrgicos, comparados con la literatura, posiblemente son el número limitado de pacientes, el mayor número de pacientes con displasia tipo II y, posiblemente, una cirugía más agresiva en zonas elocuentes.

En muchos centros, algunos pacientes de esta serie, posiblemente, no serían candidatos quirúrgicos, por la posibilidad de causar un déficit neurológico importante como una hemianopsia, afasia o una paresia severa.

Cada centro tiene criterios propios para seleccionar, estudiar e intervenir a los pacientes epilépticos, dificultando la existencia de estudios comparativos. Por ejemplo, hay centros que tienen mayor tendencia a incluir pacientes sin lesión en la RM, otros que no disponen de RM 3 T, algunos que mezclan resultados de pacientes pediátricos y adultos, con epilepsia temporal y extratemporal y con síndromes electroclínicos distintos. Algunos centros dan mucha importancia a los hallazgos de la EcoG intraoperatoria, mientras que otros no la utilizan. Esta variabilidad de criterios dificulta la obtención de una conclusión clara sobre los resultados post-quirúrgicos [155].

No obstante, a pesar de la variabilidad en resultados, las series quirúrgicas actuales tienen mejores resultados que las antiguas, en relación a la frecuencia de crisis tras la cirugía. En estudios anteriores al año de 2000, sin el empleo de electrodos intracraneales, cerca de un 50% de los pacientes quedaron libres de crisis y, en las series quirúrgicas posteriores al año 2004, con la mejoría de las técnicas de diagnóstico y el empleo de electrodos intracraneales, cerca de un 60% de los pacientes están libres de crisis [160, 159].

De los 136 casos realizados en la Cleveland Clinic durante la primera mitad de la década de 1990, un 69% de los adolescentes y un 60% de los niños, tuvieron resultados favorables (libres de crisis). Este porcentaje fue mayor del 80% en los niños y los adolescentes con epilepsia de lóbulo temporal, con peores resultados en pacientes con epilepsia extratemporal o resecciones multilobulares, con un promedio de 50% libre de crisis, sin el empleo de electrodos intracraneales en la mayoría de los pacientes [160].

En el año 2004, Sinclair y colaboradores, analizaron una serie con 35 pacientes pediátricos con epilepsia, exclusivamente extratemporal, en el Hospital de Alberta (Canadá) encontrando mejores resultados con 68% de pacientes libres de crisis [111].

Posteriormente, en año 2007, Kral y colaboradores del Hospital de Bonn (Alemania), reportaron su casuística en un grupo de 49 pacientes con distintas edades, que variaron entre 5 y 40 años con DCF extratemporal. En la RM se observaba lesión en 98% de los pacientes y los resultados fueron considerados excelentes con 70% de los pacientes libre de crisis, sin empeoramiento durante el período de seguimiento medio de 8 años [152].

En el año 2012, Liava y colaboradores en del grupo de Milano, publicaron una serie con 53 pacientes adultos y pediátricos, con epilepsia extratemporal con electrodos intracraneales, con resultados de 75% de los pacientes libres de crisis. Los factores pronósticos en esta serie fueron la resección completa de la zona epileptógena, la histología tipo II y la ausencia de crisis en las primeras semanas después de la cirugía [161]. Del mismo modo, Mühlebner en 2014 reporta muy buenos resultados en una serie pediátrica de 60 pacientes, con 80% de pacientes libres de crisis, coincidiendo con los resultados encontrados en nuestra serie [162].

La comparación de nuestros resultados con los de publicaciones previas, plantea una serie de cuestiones. La evaluación de los resultados quirúrgicos varía ampliamente en muchos estudios dependiendo de una gran diversidad de variables, cuanto al tipo de paciente, la extensión y localización de la displasia, los tipos de exploraciones pre quirúrgicas empleadas, a los criterios de inclusión, y más importante aún, existe una clara falta de uniformidad entre los distintos centros de epilepsia en relación a los protocolos preoperatorios y a los pacientes tratados con cirugía. Los métodos de información son diversos. Estas deficiencias producen una inadecuada comparativa entre los tratamientos aplicados en los distintos centros [163].

Muchos estudios no informan sobre los datos necesarios para entender los tratamientos aplicados y establecer comparaciones en los resultados obtenidos. Datos básicos como la localización de la displasia, la edad del paciente en la cirugía, la edad de comienzo de las crisis epilépticas, las pruebas diagnósticas empleadas no aparecen en algunos estudios. El desarrollo de protocolos más uniformes para la evaluación preoperatoria y su divulgación, permitirán que los datos puedan ser más homogéneos y su utilización para comparar resultados, entre distintos centros y mejorar los resultados.

VII. 6. El papel de la Resección Completa

En la mayoría de los estudios que analizan los factores pronósticos de la cirugía extratemporal, uno de los principales factores pronósticos favorables es la resección completa de la lesión epileptógena [142,159,164,165].

En esta tesis, al analizar los resultados se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la resección completa de la displasia y los resultados postquirúrgicos favorables (pacientes libres de crisis). En 22 de 24 (91,7%) de los

pacientes en los cuales se realizó una resección completa lesional están libres de crisis. Por otro lado, en el grupo de 6 pacientes con resección incompleta, sólo el 33,3% resultaron estar libre de crisis a los 24 meses ($p=0,011$, test exacto de Fisher) (Tablas 27 y 29).

Nuestros resultados son coincidentes con los estudios publicado en la literatura que ponen en evidencia que el hecho de resecar completamente la lesión tiene mejor pronóstico que la resección incompleta [159,164,166]. En un estudio Kloss y colaboradores en 2002, con 68 pacientes pediátricos evidenciaron, como principal factor pronóstico, el grado de resección completa de la lesión en la RM. En este estudio, el 81% de los pacientes con resección completa estaba libre de crisis comparado con el 17% con resección incompleta en la RM [166]. Resultados similares a los del presente estudio.

Del mismo modo, Hader en el año 2004, realizó un análisis volumétrico lesional de la RM pre y postquirúrgica en 43 pacientes pediátricos diagnosticados de DCF con una edad media de 7,3 años. La resección completa en la RM se asoció significativamente con el mejor control de la epilepsia [164].

Posteriormente Krsek y colaboradores, en el año 2009, publican un estudio de referencia, con 149 pacientes con epilepsia temporal y extratemporal, observando que, el único factor pronostico significativo es la resección quirúrgica completa de la lesión. En el grupo de pacientes con resección completa, el 72% estaba libre de crisis y, en el grupo de resección incompleta, apenas llegaban a un 20% [188].

En un meta-análisis del año 2012, Rowland analizó los factores pronóstico favorables en 37 estudios, con 1.259 pacientes pediátricos con epilepsia extratemporal. Los factores pronóstico favorables más importantes encontrados en estos estudios fueron la resección completa de lesión en la RM, de resección de las anomalías epileptiformes observadas en la ECoG, y el tipo histológico de displasia tipo II [163], coincidiendo con nuestros resultados.

Una observación interesante en algunos de estos estudios es la evidencia de que un mínimo resto de displasia, no importando el tamaño inicial de la displasia, puede ser el factor que justifique la persistencia de crisis después de la cirugía. Urbach y colaboradores, confirman esta hipótesis en un estudio con 50 pacientes en el que, el 92% de los pacientes con resección completa, quedó libre de crisis y, en los pacientes

que persistieron las crisis, se observó un pequeño resto de displasia en la RM postquirúrgica [167].

La única excepción en que la resección completa de la lesión radiológica no sería necesaria para estar libre de crisis son las displasias de fondo de surco, en las que se observa una extensión de la señal subcortical en la sustancia blanca conocida como señal transmante. Algunos estudios indican la no necesidad de reseca la alteración de señal subcortical para estar libre de crisis. Wagner confirma esta hipótesis en un estudio observando que en las DCF tipo IIB la resección de la alteración radiológica subcortical no es necesaria para estar libre de crisis. Una de las limitaciones de este estudio es el escaso número de pacientes [168]. En nuestra serie hubo un caso de displasia de fondo de surco, con alteración de la señal en sustancia blanca. La resección fue completa incluyendo la señal subcortical, estado el paciente libre de crisis.

Según algunos autores, la justificación para resección incompleta, es la localización la displasia en zonas elocuentes, como el área de lenguaje y área motora primaria. En estos casos, la realización de un protocolo de estudio multimodal, el empleo de electrodos intracraneales para la realización del mapeo cortical como realizado en esta tesis, puede proporcionar información relevante para reseca lesiones que hace algunos años se consideraban irresecales. La monitorización invasiva con electrodos intracraneales permite definir con mayor precisión la zona epileptógena y, permite también, el mapeo funcional del lenguaje y de la corteza motora primaria. Esto facilita la planificación de la cirugía y, potencialmente, disminuye la morbilidad asociada a la cirugía.

En el protocolo de cirugía aplicado en el presente estudio se tiene como objetivo lograr una resección completa de la lesión, incluidos los casos de displasias en zonas elocuentes realizándose la RM funcional, la tractografía y el mapeo cortical extraoperatorio e intraoperatorio de zona motora, sensitiva y de lenguaje. Antes de la cirugía, se explicó a la familia de los pacientes, la posibilidad del déficit neurológico postquirúrgico, que puede ser recuperable o no, dependiendo de la localización y la extensión de la resección. Cuando se reflexiona sobre la mejora en la calidad de vida de los pacientes que están libres de crisis y se contrasta con el posible déficit neurológico postquirúrgico, pensamos que la cirugía es la mejor opción.

En esta serie, había 6 casos de elocuencia visual con displasias occipitales y, se realizó una lobectomía occipital con distintas configuraciones, dependiendo de los

hallazgos prequirúrgicos. Este tipo de cirugía produce un déficit neurológico visual esperado, con pérdida de parte del campo visual (hemianopsia homónima o una cuadrantanopsia). En estos casos, el déficit visual no es recuperable, sin embargo, los pacientes se adaptan a la pérdida del campo visual y realizan una vida prácticamente normal. En otros casos, el área funcional visual se ha trasladado al hemisferio sano contralateral y los pacientes no empeoran significativamente de la función visual después de la cirugía [169].

En 5 pacientes con displasia en zona motora primaria, los electrodos profundos fueron útiles para delimitar la profundidad las alteraciones neurofisiológicas y, la estimulación cortical intraoperatoria de la vía piramidal, fue de vital importancia, para evitar la lesión de las fibras de la vía córtico-espinal que producen un déficit neurológico más severo, más difícil de recuperar y asociado a espasticidad.

De los 5 pacientes con displasia en área motora primaria, 3 (60%) pacientes están libre de crisis y 2 pacientes presentaron mejoría, sin embargo, reaparecieron las crisis después de la cirugía por una posible resección incompleta de la zona epileptógena.

El primer caso de displasia en zona motora con persistencia de crisis, se realizó una resección completa de la lesión observada en la RM. El paciente presentó recurrencia a los 3 meses y se repitieron los estudios prequirúrgicos con implantación de electrodos profundos para localizar el foco epileptógeno, cubriendo una extensa zona fronto-parietal. En el registro con electrodos profundos se observó que, prácticamente, toda la zona motora primaria estaba involucrada en la epilepsia, aunque, la RM post quirúrgica indicaba una resección completa lesional. En este caso, se planteó una nueva cirugía, con una resección más agresiva de la zona motora primaria o una variante de hemisferectomía funcional, que causaría una hemiplejía y la familia desestimó la cirugía.

El segundo caso de displasia rolándica con pronóstico desfavorable, era una DCF tipo IIA, multilobar, localizada en el lóbulo frontal derecho que se extendían al giro pre y post central, por lo que se decidió realizar una lobectomía frontal llegando al surco pre central, respetando la zona motora primaria. El paciente estuvo 18 meses libre de crisis y progresivamente reaparecieron las crisis. La evolución posquirúrgica en este paciente, se parece a otros casos similares publicados en la literatura de displasias multi lobares o hemisféricas con peor pronóstico. En algunos casos, radiológicamente parecen

ser DCF tipo I por su extensión y falta de delimitación, sin embargo, corresponden al tipo II, que predominantemente se encuentran en región frontal y occipital y, pueden tener un pronóstico posquirúrgico desfavorable tras resecciones amplias, similar al de las DCF tipo I más extensas.

En el postoperatorio, los pacientes con resección de displasia en zona motora primaria presentaron un déficit neurológico muy leve y recuperaron casi completamente con rehabilitación. En este contexto, existen estudios afirmando que las displasias tipo IIB en zona motora, presentan zonas de displasia con células balonadas, que no contienen función neurológica en su interior. La electrocorticografía de estas lesiones es también muy característica e, incluye el hallazgo de patrones epileptiformes focales continuos típicos, que se corresponden con la zona de inicio de las crisis [170].

Estos resultados son coincidentes con una publicación de Benifla y colaboradores que reportan los resultados obtenidos en 13 pacientes pediátricos operados por DCF en la región rolándica con el 64% de los pacientes libres de crisis [171]. En otro estudio de la Cleveland Clinic, analizando los resultados quirúrgicos de 17 pacientes con displasias rolándicas empleado electrodos intracraneales, observaron un porcentaje de 59% de pacientes libres de crisis. Al analizar el tipo histológico observaron mejores resultados de DCF tipo IIB con 75% libre de crisis. El déficit neurológico empeoró después de la cirugía, en 59% de los pacientes [172].

Con respecto a la zona elocuente de lenguaje, en nuestra serie, en 5 pacientes la zona epileptógena estaba localizada en el en lóbulo frontal izquierdo en relación con la zona de lenguaje. En el estudio prequirúrgico, se realizó RM funcional de lenguaje y se implantó una manta de electrodos subdurales para realizar mapeo cortical extraoperatorio, localizando el área de Brocca en los 5 pacientes. Posteriormente, se realizó una lobectomía frontal izquierda, a medida, respetando la zona de Brocca y 3 pacientes están libres de crisis. En los otros 2 casos, los pacientes presentaron una mejoría significativa de las crisis, sin embargo, no están libres de crisis. En estos 2 casos, además de las displasias ser muy extensas, había un solapamiento de la displasia con la zona de lenguaje, no siendo posible realizar una resección completa.

En la presente serie, los factores determinantes para la resección incompleta, han sido la imposibilidad de reseca completamente la displasia, por afectar una zona elocuente imprescindible como la zona de lenguaje y, en otros casos, la incapacidad de delimitar las fronteras de la lesión en la cirugía. Estos factores son coincidentes con los

reportados en otros estudios publicados por otros centros de cirugía de la epilepsia. [165]. (Tabla 32)

En nuestra serie uno de los factores pronósticos favorables fue la resección completa de la displasia en el control postquirúrgico con RM, sin embargo, el hecho de resecar completamente la lesión visualizada en la RM, muchas veces, no garantiza que el paciente quede libre de crisis. Según algunos autores, en un número significativo de pacientes con resección radiológica completa y en los que los electrodos intracraneales observan descargas epileptiformes alrededor de la resección, no obtienen un buen pronóstico en cuanto al control de crisis [28, 52, 173, 174, 175, 176].

Algunas series quirúrgicas más recientes definen la resección no sólo de toda la lesión displásica con la resección de la lesión visible, sino también de las zonas de inicio de las crisis y de máxima actividad epileptógena determinada por los registros de monitorización crónicos con electrodos intracraneales [128, 126, 127, 132].

Un ejemplo es un estudio de Snead que observó que el 68% de los focos epileptógenos, definidos mediante monitorización invasiva, se extendía fuera de los márgenes observables en la RM [177]. Del mismo modo, Palmini observó que, no sólo la resección de la lesión en la RM es necesaria para obtener buenos resultados, sino la resección adicional del área que genera descargas epileptiformes [178].

En otro estudio único Bauman, en el año 2008, publica sus resultados en pacientes pediátricos empleando ECoG extraoperatoria con mantas subdurales, realizando la resección quirúrgica en dos tiempos, con resultados de 60% de pacientes libres de crisis. La justificación para realizar la cirugía en dos tiempos, ha sido la presencia de 2 focos epileptógenos independientes. En la primera, se reseco el foco principal y, posteriormente, se reintervino para resecar el segundo foco con éxito [179].

Cukiert y colaboradores publicaron una serie con 13 pacientes con RM normal estudiados únicamente con electrodos subdurales logrando muy buenos resultados con 70% de pacientes libre de crisis [180].

Por lo anteriormente citado creemos que el empleo de electrodos intracraneales con electrocorticografía crónica extraoperatoria y la resección completa de las anomalías epileptiformes registradas han sido determinantes en el manejo de los pacientes de esta tesis para lograr buenos resultados quirúrgicos.

En esta tesis, como en todos los estudios mencionados anteriormente, consideramos que la resección completa lesional y de las anomalías epileptiformes son

los principales factores que condiciona el pronóstico. Sin embargo, hay que evidenciar que no existe un criterio único entre los autores para establecer claramente cuándo y cómo se considera que la resección ha sido completa. Algunos autores consideran que ésta ha sido completa cuando en la RM posquirúrgica no se observa lesión y, otros autores consideran, que es la resección total de las anomalías epileptiformes observadas en la electrocorticografía lo que la caracteriza.

Otra dificultad metodológica añadida es la falta de homogeneidad en la selección de los pacientes, la diversidad de estudios pre quirúrgicos y falta de información sobre los procedimientos quirúrgicos realizados. Por todo ello, estos estudios no tienen una fiabilidad clara a la hora de comprar los resultados quirúrgicos.

Tabla 32: Tabla comparativa de estudios con % pacientes libres de crisis. Resección completa versus Resección incompleta.		
Estudio	Resección Completa	Resección Incompleta
Kloss 2002 [166]	80%	17%
Alexandre 2006 [153]	86%	50%
Kim 2008 [106]	82%	30%
Krsek 2008 [165]	70%	22%
Presente estudio	91%	33%

VII. 7. La relación con la Anatomía Patológica

La correlación entre pronóstico y subtipo histológico de las DCF, es un tema controvertido en la literatura y uno de los motivos de interés en las clasificaciones histológicas de las DCF, que se deriva de la posibilidad de correlacionar en tipo histológico con el pronóstico postquirúrgico.

En cuanto a la evolución post-quirúrgica, la mayoría de las series revisadas en edad pediátrica no relacionan el tipo histopatológico de displasia como factor pronóstico, pero sí mencionan la localización temporal, la mejor definición del área epileptógena a través de la semiología de la crisis, de los hallazgos de imagen y EEG y, la resección completa de la lesión, como factores

pronósticos importantes, obteniendo unos porcentajes de pacientes libres de crisis entre el 32% y 83% [181, 182, 183].

A partir de la clasificación de Palmiini en el año 2004, los primeros estudios que correlacionaban los tipos histológicos con el pronóstico, observaron un mejor pronóstico en las DCF I, posiblemente, relacionado con una tendencia a localizarse más en el lóbulo temporal, menor epileptogenicidad y una edad de inicio de las crisis más tempranas. Sin embargo, estos resultados estaban condicionados por la inclusión de pacientes en los que la DCF tipo I estaba asociada a esclerosis temporal medial, que contribuía a un mejor pronóstico [184]. Posteriormente, nuevas publicaciones presentaron resultados distintos evidenciando un peor pronóstico en las DCF tipo I por ser más extensas con una peor definición radiológica. A diferencia de las DCF tipo I, observaron que las DCF tipo II eran más pequeñas, se encontraban mejor circunscritas en las imágenes de RM y, por lo tanto, era más fácil de realizar una resección completa, factores que condicionaban un mejor pronóstico [185, 186].

Los datos del presente estudio se obtuvieron con el análisis de los resultados histológicos de las piezas quirúrgicas y se correlacionaron con los resultados postquirúrgicos, buscando una posible asociación entre resultados favorables o desfavorables y, el tipo de displasia.

En el análisis de los resultados según el tipo histológico, observamos que existen diferencias significativas en el pronóstico de los pacientes con DCF tipo I y tipo II. En los pacientes con DCF tipo II, los resultados postquirúrgicos son excelentes, con un 94,4% de pacientes libres de crisis, comparados con peores resultados en las DCF tipo I con un 58,3% de pacientes libres de crisis ($p=0,026$, test exacto de Fisher) (Tablas 28 y 29).

Los resultados de la literatura son coincidentes con esta tesis. En un estudio Krsek y colaboradores en 2008, también observan un peor resultado quirúrgico en la DCF tipo I, relacionado los resultados con la mayor extensión de la displasia y con la peor delimitación radiológica [187].

Posteriormente en el año 2009, el mismo autor publica otra serie con los resultados quirúrgico en una serie exclusivamente pediátrica con 40 niños. El peor pronóstico posquirúrgico se obtenía en los niños con displasias tipo I con el 45% libre de crisis y un mejor pronóstico en las displasias de DCF II con el 75% libre de crisis [188].

Con resultados muy similares, Tassi y colaboradores en el año 2010, confirman estos resultados observando que las DCF tipo I presentan peor pronóstico postquirúrgico, con solamente 46% de pacientes libres de crisis, siendo más frecuentes multilobares y localizadas en el lóbulo frontal [189].

Con respecto al subtipo histológico, la serie de Widdess-Walsh del año 2005, encontró que el porcentaje de pacientes libre de crisis era 38% en las DCF tipo IA, 61% en DCF IB y 80% en las DCF IIB observándose diferencias entre las de tipo IA y IIB, resultados con una proporción similar a los hallazgos en nuestro estudio con porcentaje de pacientes libre de crisis 25% en las DCF tipo IA, 75% en DCF IB y 87,5% en las DCF IIA el 100% de los pacientes con tipo IIB libres de crisis [190]. (Tabla 28)

Según un estudio más reciente de Lerner, las DCF tipo II es una entidad reconocida y con hallazgos frecuentemente característicos en RM y EEG, lo que hace que, más del 75% de estos pacientes, sean buenos candidatos quirúrgicos [28]. Por el contrario, en el caso de la DCF tipo I, hay menos acuerdo en los criterios diagnósticos, y los hallazgos clínicos, así como el pronóstico postquirúrgico, son más ambiguos dependiendo de la serie [191].

Las limitaciones observadas en la clasificación de Palmiini del año 2004, que consideraba las displasia tipo I de buen pronóstico por estar asociada con esclerosis temporal mesial, han motivado que la ILAE proponga en el año 2011, una nueva clasificación de consenso de las DCF (que modifica, sobre todo, la clasificación de las DCF tipo I y añade a la clasificación el tipo IC y tipo III para displasias asociadas a otras lesiones como esclerosis temporal mesial, tumores o mal formaciones vasculares [39].

A propósito de la nueva clasificación de Blumcke del año 2011, las láminas con la histología de los pacientes incluidos en esta tesis, se revisaron por la patóloga del HIUNJ en el año 2015 y, no se encontró ningún paciente con alteraciones que correspondan al subtipo IC, motivo por el cual, no existe ningún paciente en IC en esta serie.

VII. 8. Relación con el Volumen de la Resección Quirúrgica.

En la literatura existen muy pocos estudios que asocian el volumen resecado con el pronóstico postquirúrgico [192].

En esta tesis encontramos una asociación entre el volumen resecado y la posibilidad de estar libre de crisis, de tal manera que se encontraban en estadio I de Engel 76,6% de pacientes a los que se les extirpó un volumen menor o igual de 100 cc, y 33,3% a los que se les extirpó más de 100 cc.

En la literatura existe apenas un estudio que analiza la relación entre el volumen resecado y los resultados quirúrgicos. En este estudio, Oluigbo y colaboradores realizaron un análisis de 43 pacientes pediátricos con una media de edad de 7,3 años. En los resultados observaron que el volumen medio de tejido resecado era menor en los pacientes libres de crisis en Engel I cuando comparado con los pacientes que persistían con crisis [192].

Este hallazgo coincide con nuestros resultados y la posible explicación es que las displasias más extensas con mayor volumen resecado son del tipo I, realizándose resecciones incompletas con peores resultados.

VII. 9 Reducción de fármacos antiepilépticos.

El primer paso en el tratamiento de pacientes con epilepsia extratemporal es el uso de fármacos antiepilépticos. Como en otros tipos de epilepsias, la monoterapia es deseable para minimizar los efectos adversos de los medicamentos. Sin embargo, cerca del 40% de los pacientes con epilepsia parcial serán eventualmente refractarios al tratamiento médico y serán potenciales candidatos a cirugía de epilepsia [193]. No existen medicamentos que sean particularmente efectivos en las DCF extratemporales. De forma habitual se habla de medicamentos de primera y segunda línea. Los de primera línea incluyen fenitoína sódica, carbamacepina, ácido valproico y barbitúricos. Los de segunda línea abarcan todos los medicamentos más recientes, como lamotrigina,

topiramato y levetiracetam. Los pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico deben considerarse para tratamiento quirúrgico [194].

En el momento de la cirugía todos los pacientes en este estudio presentaban una epilepsia refractaria y estaban tomando en media 2,9 fármacos. La mitad de los pacientes tomaban 3 ó más fármacos diariamente, incluso uno de cada 10 pacientes estaba tomando 5 fármacos. La dificultad de controlar la epilepsia con fármacos encontrada en el trabajo de esta tesis es consistente con los hallazgos de otros estudios [195]. Nuestro estudio coincide con otros estudios evidenciando el alto grado de refractariedad de las epilepsias secundarias a DCF [196, 197]. Uno de los principales objetivos de la cirugía de la epilepsia es la retirada o la disminución del número de fármacos después de la cirugía, sin embargo, la decisión de suspender los FAEs en pacientes libres de crisis tras cirugía debe ser individualizada. En el presente estudio, a los dos años de la cirugía, el número de fármacos se redujo de una media de 2,9 fármacos/día a 1,2 fármacos/día (Tabla 22). El registro de la medicación ha sido recogido en distintos momentos de la evolución de los pacientes.

No hay evidencia definitiva en la literatura sobre la duración del tratamiento con medicamentos antiepilépticos después de la cirugía, sin embargo, en la mayoría de los casos se requiere al menos un año sin sufrir crisis antes de comenzar a disminuir la administración de los medicamentos [198]. En el protocolo realizado en el HIUNJ se mantiene la misma medicación de antes de la cirugía durante 12 meses después de la cirugía, con raras excepciones y, posteriormente, se reduce progresivamente en los pacientes en estadio de Engel I. Muy pocos estudios han sido publicados sobre el manejo de fármacos después de la cirugía de la epilepsia. Los estudios publicados recogen la experiencia personal de epileptólogos de diferentes centros con una gran variedad de resultados y la mayoría de los estudios analizan pacientes intervenidos por epilepsia del lóbulo temporal [199, 200]. Con respecto a la epilepsia extratemporal, casi todos los estudios están de acuerdo que se debe mantener la misma medicación por un período mínimo de 12 meses después de la cirugía antes de iniciar la retirada [201]. La política del servicio de neurocirugía del HIUNJ es mantener como mínimo un fármaco durante el primer año después de la cirugía para evitar la reaparición de las crisis. En la literatura hay numerosos estudios que avalan este planteamiento fundamentados en evidencias científicas publicadas. Por ejemplo, Zentner y cols. analizaron 60 pacientes intervenidos por epilepsia extratemporal y observaron que la retirada de fármacos fue

exitosa en solamente 27,4% de los pacientes. Los otros 72,6% presentaron reaparición de las crisis [202]. Haglund y colaboradores también observaron en epilepsia extratemporal que, hasta un 67% de los pacientes presentaban recurrencia al suspender la medicación [201] y, un meta-análisis de Tellez-Zenteno indica que las resecciones extratemporales presentan más posibilidades de recaídas y se debería mantener una actitud más conservadores de cara a la retirada de fármacos [194].

En el futuro serán necesarios más estudios que incluyan un mayor número de pacientes para sacar conclusiones definitivas sobre la necesidad de seguir o suspender la medicación en la cirugía de las displasias extratemporales.

VII. 10. Complicaciones

En esta serie, el número complicaciones es similar, en frecuencia y características, a las referidas por otros autores y, no hubo mortalidad postoperatoria.

VII. 10. 1. Complicaciones derivadas de los electrodos intracraneales.

A pesar de ser una cirugía diagnóstica, la colocación de electrodos intracraneales para registro no está exenta de complicaciones. El porcentaje de complicaciones derivado de la implantación de electrodos subdurales y profundos en la literatura oscila entre 0 y 26%. Históricamente, los electrodos subdurales están asociados con una menor morbilidad (0-3%) comparada con electrodos profundos (3-6%) por la ausencia de trayecto intraparenquimatoso. Sin embargo, es difícil comparar los resultados en las series publicadas por la variabilidad de pacientes, el número de electrodos implantados y de la técnica empleada [203, 204, 205].

En esta tesis, la única complicación derivada la implantación de electrodos subdurales fue el edema cerebral. En los pacientes con edema cerebral se observó una relación entre el tamaño y el número de mantas. Solamente presentaron edema los casos en los que se implantaron dos mantas de 20 contactos o una manta más grande de 32 contactos. Este hallazgo coincide con una publicación de Hamer y colaboradores que encontraron una asociación entre el número de mantas implantadas y la presencia de

complicaciones como infarto y edema cerebral. En el HIUNJ, no utilizamos Dexametasona profilácticamente en los pacientes con electrodos subdurales para prevenir edema cerebral porque tiene un efecto anticonvulsivante y atenúa el registro del EEG [206].

Las complicaciones derivadas de la implantación de electrodos profundos fueron un hematoma subdural sin efecto de masa en un paciente y la rotura de un electrodo, en otro. La hemorragia es la complicación más frecuente descrita en la literatura observándose en el 1%-2% de los casos [83, 126, 205, 207].

En una serie reciente de la Cleveland Clinic, la incidencia global de complicaciones con electrodos profundos ha sido 3%. Otros grupos como una larga experiencia en electrodos profundos como el de Milano, reportan una morbilidad de 5,6% con déficit neurológico severo en 1% de los pacientes. En la presente serie, la única complicación relacionada con electrodo profundo ha sido hemorrágica en 1 paciente, coincidiendo con otras publicaciones [205, 208, 209].

La tolerancia subjetiva a los electrodos fue muy buena en todos los pacientes. En ningún caso se requirió la retirada anticipada de los electrodos.

VII. 10. 2 Complicaciones derivadas de la cirugía.

Las complicaciones quirúrgicas en esta serie han sido hematoma epidural, infección de herida y reapertura de herida quirúrgica.

En un estudio Behrens y colaboradores encontraron resultados similares en su análisis de 708 cirugías. En la cirugía de la epilepsia, aparecen complicaciones como cualquier procedimiento neuroquirúrgico siendo más frecuentes las infecciones y hematomas postquirúrgicos [210, 211].

Un factor a considerar es la curva de aprendizaje. El número y gravedad de las complicaciones disminuyen conforme aumenta el tiempo después del entrenamiento neuroquirúrgico y el número de cirugías. Así, los cirujanos de epilepsia con mayor experiencia tienen tasas de complicaciones más bajas, ya que disminuyen aquellas relacionadas con la técnica y se presentan únicamente las inherentes a los procedimientos.

VII. 11. Limitaciones.

La principal limitación del proyecto de investigación de esta tesis es que no hay un grupo de control de pacientes que hayan sido intervenidos sin electrodos. Por razones éticas no hubiese sido admisible diseñar un ensayo clínico aleatorizado en el que un determinado número de pacientes hubiese sido asignado al grupo de intervención sin implantación de electrodos, porque la evidencia científica disponible y la experiencia clínica del Servicio de Neurocirugía del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús apoyan que los resultados clínicos son mejores cuando se interviene con ayuda de electrodos para delimitar la zona epileptógena a reseca. Tampoco hubiese sido metodológicamente aceptable comparar los resultados obtenidos en la cohorte estudiada en esta tesis con los obtenidos en otra cohorte de pacientes intervenidos en este mismo hospital, pero sin electrodos. Este diseño hubiese producido un sesgo a favor de la cirugía con implantación de los electrodos, dado que la cirugía sin electrodos se realizaba hace años y, desde entonces, la neurocirugía y el manejo postquirúrgico de los pacientes han tenido avances sustanciales con los que se consiguen mejores resultados que hace, por ejemplo, tan sólo 10 años. En todo caso, para obviar la limitación de ausencia de un grupo de control, en la sección de discusión se comparan los resultados obtenidos (ej., % de pacientes en estadio I de Engel) con los obtenidos en pacientes intervenidos sin electrodos descritos en publicaciones relevantes.

La segunda limitación potencial está asociada al escaso tamaño muestral. En un estudio realizado en un sólo centro no es realista que se puedan incluir muchos pacientes del tipo que requiere esta tesis dada la escasa incidencia de la enfermedad. En un centro de alta actividad de cirugía de epilepsia en la edad pediátrica, como es el centro donde se ha realizado esta tesis, sólo han podido ser identificados 30 pacientes que reúnan criterios de inclusión, el primero de ellos intervenido en el año 2008. Por estas razones, hay numerosas publicaciones internacionales con tamaños muestrales pequeños, incluso menores de los de esta tesis [111,153,164,212,213]. A pesar del pequeño tamaño muestral, se ha conseguido disponer de suficiente potencia estadística para encontrar asociaciones estadísticamente significativas entre relevantes variables predictoras (ej., el volumen de resección, la anatomía patológica de la displasia o, el

hecho de que la resección fuese completa o incompleta) con los resultados. Para otras variables menos relevantes, podría ocurrir que el tamaño muestral no fuese suficiente para demostrar asociaciones estadísticamente significativas, como se ha discutido en el apartado de discusión.

Otra potencial limitación de este estudio es que todos los pacientes han sido intervenidos por el mismo cirujano. Esta aparente limitación sesgaría los resultados a favor, si el cirujano fuese un buen cirujano o, en contra, si el cirujano fuese un mal cirujano. Pero este sesgo es inevitable en las intervenciones que dependen de quien las realiza (cirugía, angioplastia, ecografía, ...). Incluso los resultados de ensayos clínicos en cirugía o de series de casos de pacientes, aunque sean realizados por equipos en los que participan varios cirujanos, no garantizan que vayan a ser reproducibles por otros equipos quirúrgicos cuando aplican las intervenciones en la práctica clínica habitual. Sin embargo, esta limitación no parece que sea tal porque los hallazgos del estudio son bastante consistentes con los hallazgos de publicaciones de otros grupos de cirujanos tanto del ámbito español [51] como internacional [162, 164, 165, 166, 168, 170, 175, 177 180,]. Paradójicamente, esta aparente limitación lleva implícita una fortaleza y es que elimina la variabilidad de resultados dependientes del cirujano, lo cual suele ser una limitación en la mayor parte de los estudios sobre resultados en cirugía [214].

El hecho de que los datos, especialmente los resultados, hayan sido recogidos por el mismo investigador que realiza la intervención, podría ser considerado como una limitación. Desafortunadamente, en este proyecto no había financiación para haber podido contratar a un recogedor de datos independiente, por lo que los datos tuvieron que ser extraídos de la historia clínica y de los registros informatizados del hospital por el propio cirujano autor del estudio. Esta potencial fuente de sesgos se controló de dos maneras. En primer lugar, las variables de resultado resección por RM (completa o incompleta) y distancias de error en la colocación de los electrodos, y la variable de la anatomía patológica fueron cotejadas, respectivamente, con el especialista en neurorradiología, neurofisiología, y anatomía patológica, introduciéndose el dato objetivo a partir del registro original. En segundo lugar, cuando la base de datos estaba completada, la variable de resultados clínicos (clasificación de Engel a los 24 meses) fue considerada por el asesor metodológico de la tesis como una variable blanda y muy vulnerable a los sesgos, por lo que sugirió que se volviese a introducir de nuevo esta variable en una tabla de datos vacía. La clasificación coincidió en todos los casos menos

en uno, que se resolvió verificando el dato acudiendo a la historia clínica original, pasando de estadio I-C de Engel al I-B.

Por todo ello, la presente tesis, como todos los estudios, tiene sus limitaciones, pero la forma de cómo se han abordado permite concluir que los resultados no están afectados por sesgos potencialmente relevantes, y pueden ser considerados como fiables y válidos utilizando los criterios de calidad metodológica que aplican a proyectos que tienen diseños metodológicos similares al utilizado en esta tesis [215].

VIII. CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

1. Los resultados quirúrgicos, obtenidos en este estudio de pacientes con epilepsia refractaria secundaria a Displasia Cortical Focal (DCF) extratemporal en edad pediátrica estudiados con electrodos intracraneales, son superiores (80% pacientes libres de crisis), en relación a estudios publicados sin electrodos intracraneales (entre 50% a 70%). Comparando con otros estudios en los que se han empleado electrodos intracraneales, los resultados son equiparables o incluso algo mejores.

2. La implantación de los electrodos profundos con la VarioGuide® de Brain Lab presenta una buena precisión, similar a otras técnicas de implantación y pocas complicaciones.

3. La posibilidad de determinar la ubicación en 3 dimensiones y la organización de la red neuronal involucrada en el origen de las descargas epilépticas, es factible con la implantación combinada de electrodos subdurales y profundos y contribuye a obtener mejores resultados quirúrgicos, con una resección más agresiva en zonas elocuentes.

4. Los resultados quirúrgicos están asociados con la resección completa radiológica de la displasia, con la anatomía patológica y con el volumen de tejido cerebral resecado. La probabilidad de encontrarse en el estadio I de Engel (libre de crisis) se asoció con el volumen resecado (<100 cc 85,2%; >100cc 33,3%; $p=0,037$), la anatomía patológica de la displasia (tipo I: 58,3%; tipo II: 94,4%; $p=0,26$). El mayor porcentaje de casos en estadio I de Engel asociado a DCF tipo II se debe a que en estos casos la displasia está mejor delimitada. Respecto a los resultados radiológicos, los pacientes con resección completa están libres de crisis en el 91,7% frente a aquellos con resección incompleta con 33,3% libres de crisis.

IX. BIBLIOGRAFIA

IX. BIBLIOGRAFÍA

1 Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009 *Epilepsia*. 2010; 51(4): 676-85.

2 Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res*. 2009; 85(1): 31-45.

3 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55: 475-82.

4 Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostics for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42(6): 796-803.

5 Obeid M, Wyllie E, Rahi AC, Mikati MA. Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part I: General principles and presurgical workup. *Europ Journal of Pediatric*. 2003; 13 :102-114.

6 Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*. 1991; 32: 429-45.

7 Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia*. 2006; 47: 626-30.

8 Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia*. 1995; 36: 327-33.

9 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, 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.

10 Devinsky O. Patients with refractory seizures. *N Engl J Med*. 1999; 340:1565-70.

11 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342:314-9.

12 Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia* 2011; 52: 619-26.

13 Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, Baumgartner C. Is refractory epilepsy preventable. *Epilepsia*. 2002; 43: 437-444.

14 Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure*. 2002; 11(2): 77-84.

15 Abdel Razeq A, Kandell A, Elsorogy L, Elmongy A, Basett A. Disorders of Cortical Formation: MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30: 4-11.

16 Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971; 34: 369-87.

17 Kral T, Clusmann H, Blümcke I. Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74: 183-188.

18 Hirabayashi S, Binnie CD, Janota I. Surgical treatment of epilepsy due to cortical dysplasia: clinical and EEG findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993; 56: 765-70.

19 Obeid M, Wyllie E, Rahi AC, Mikati MA. Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part I: General principles and presurgical workup. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009; 13(2): 102-14.

20 Kabat J, Król P. Focal cortical dysplasia. *Pol J Radiol.* 2012; 77(2): 35-43.

21 Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Bramerio M, Russo GL, Mai R, et al. Electroclinical, MRI and surgical outcomes in 100 epileptic patients with type II FCD. *Epileptic Disord.* 2012; 14: 257-66.

22 Rojiani AM, Emery JA, Anderson KJ, Massey JK. Distribution of heterotopic neurons in normal hemispheric white matter: a morphometric analysis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996; 55(2):178-83.

23 Lahl R, Villagran R, Teixeira W: *Neuropathology of Focal epilepsies: An Atlas.* John Libbey and Co Ltd eds. United Kingdom 2003.

24 Francione S, Vigliano P, Tassi L, Cardinale F, Mai R, Lo Russo G, et al: Surgery for drug resistant partial epilepsy in children with focal cortical dysplasia: anatomical-clinical correlations and neurophysiological data in 10 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatric.* 2003; 74: 1493-1501.

25 Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjornaes H. Surgical versus medical treatment for epilepsy. II. Outcome related to social areas. *Epilepsia.* 1991; 32: 477-86.

26 Palmini A. The concept of the epileptogenic zone: a modern look at Penfield and Jasper's views on the role of interictal spikes. *Epileptic Disord.* 2006; 8: 10-5.

27 Hauptman JS, Mathern GW. Surgical treatment of epilepsy associated with cortical dysplasia: 2012 update. *Epilepsia.* 2012; 53 (Suppl 4): 98-104.

- 28 Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Ootani H, et al. Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014; 108(10): 1845-52
- 29 Guerrini R, Barba C. Malformations of cortical development and aberrant cortical networks: epileptogenesis and functional organization. *J Clin Neurophysiol.* 2010; 27: 372-9.
- 30 Duchowny M. Clinical, functional, and neurophysiologic assessment of dysplastic cortical networks: implications for cortical functioning and surgical management. *Epilepsia.* 2009; 50 (Suppl 9): 19-27.
- 31 Walsh, C. Genetics of neuronal migration in the cerebral cortex. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review.* 2000; 6: 34-40.
- 32 Marín-Padilla M, Parisi JE, Armstrong DL, Sargent SK, Kaplan JA. Shaken infant syndrome: developmental neuropathology, progressive cortical dysplasia, and epilepsy. *Acta Neuropathol.* 2002;103(4): 321-32.
- 33 Battaglia G, Colciaghi F, Finardi A, Nobili P. Intrinsic epileptogenicity of dysplastic cortex: converging data from experimental models and human patients. *Epilepsia.* 2013; 54 Suppl 6: 33-6.
- 34 Sawai C, Takano T, Takeuchi Y. Experimental neuronal migration disorders following the administration of ibotenate in hamsters: the role of the subventricular zone in the development of cortical dysplasia. *J Child Neurol.* 2009; 24(3): 275-86.
- 35 Barkovich J, Kuzniecky RI, Dobyns WB. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics.* 1996; 27: 59-63.

36 Colombo N, Tassi L, Galli C, Citterio A, Lo Russo G, et al. Focal Cortical Dysplasias: MR Imaging, Histopathologic, and Clinical Correlations in Surgically Treated Patients with Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24: 724-733.

37 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; 54:137-153.

38 Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N. et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology.* 2004; 23; 62(Suppl 3): 2-8.

39 Blümcke 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.* 2011; 52: 158-74.

40 Boonyapisit K, Najm I, Klem G, Ying Z, Burrier C, La Presto E, et al. Epileptogenicity of focal malformations due to abnormal cortical development. Direct electrocorticographic-histopathologic correlations. *Epilepsia.* 2003; 44: 69-76.

41 Prayson RA, Estes ML. Cortical dysplasia: a histopathologic study of 52 cases of partial lobectomy in patients with epilepsy. *Hum Pathol.* 1995; 26(5): 493-50.

42 Schiltz NK, Kaiboriboon K, Koroukian SM, Singer ME, Love TE. Long-term reduction of health care costs and utilization after epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2016; 57(2): 316-24.

43 Jerome Engel Jr. *Surgical treatment of the epilepsies.* Edited by New York, Raven Press, 1993, 786.

44 Jackson JH. Convulsive spasms of the right hand and arm preceding epileptic seizures. *Med Times Gaz* 1863; 1:110-1.

45 Sano K, Kirino T. Epilepsy Surgery Ammon's horn sclerosis: its pathogenesis and clinical significance. *Tohoku J Exp Med.* 1990; 161 Suppl: 273-95.

46 Macnalty A. Sir Victor Horsley: his life and work. *Br Med J.* 1957; 20: 910-6.

47 Zülch KJ. Otfried Foerster, an appreciation (1873-1941). *J Neurol Sci.* 1968; 6(2): 384-5.

48 Penfield W. Pitfalls and successes in the surgical treatment of focal epilepsies. *BMJ* 1958; 45: 669-672.

49 Penfield W. Epileptogenic lesions. *Acta Neurol Psychiatr. Belg.* Feb 1956; 56(2): 75-88.

50 Talairach J, Bancaud J, Bonis A. Surgical therapy for frontal epilepsies. *Adv Neurol.* 1992; 57:707-732.

51 Garcia Sola R, Miravet J. Surgical treatment for epilepsy. Results after a minimum follow-up of five years. *Acta Neurochir.* 1991; 52:157-160.

52 Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain.* 2001; 124: 1683-1700.

53 Jan MM, Girvin JP. Seizure semiology: value in identifying seizure origin. *Can J Neurol Sci.* 2008; 35: 22-30.

54 Bancaud J, Talairach J. Clinical semiology of frontal lobe seizures. *Adv Neuro.l* 1992; 57: 3-58.

55 Bonini F, McGonigal A, Trébuchon A, Gavaret M, Bartolomei F, Giusiano B, et al. Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization. *Epilepsia.* 2014; 55(2): 264-77.

56 Kim DW, Lee SK, Yun CH, Kim KK, Lee DS, Chung CK, et al. Parietal lobe epilepsy: the semiology, yield of diagnostic workup, and surgical outcome. *Epilepsia*. 2004; 45(6): 641-9.

57 Taylor I, Scheffer IE, Berkovic SF. Occipital epilepsies: identification of specific and newly recognized syndromes. *Brain*. 2003; 126: 753-69.

58 Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Luders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*. 2001; 57: 2022-8.

59 Fournier-Del Castillo C, Pérez-Jiménez A, García-Fernández M, García-Peñas JJ, Villarejo-Ortega FJ. Presurgery neuropsychological evaluation in pediatric focal epilepsies. *Rev Neurol*. 2010; 50 :49-57.

60 Knake S, Triantafyllou C, Wald LL, Wiggins G, Kirk GP, Larsson PG, et al. 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. *Neurology*. 2005; 65:1026-1031.

61 Tassi L, Colombo N, Cossu M, Mai R, Francione S, Lo Russo G, et al. Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with epilepsy, with surgical outcomes. *Brain*. 2005; 128: 321-37.

62 Widdess-Walsh P, Diehl B, Najm I. Neuroimaging of focal cortical dysplasia. *J Neuroimaging*. 2006; 16(3):185-96.

63 Knerlich-Lukoschus F, Connolly MB, Henderson G, Steinbok P, Dunham C. Clinical, imaging, and immunohistochemical characteristics of focal cortical dysplasia Type II extratemporal epilepsies in children: analyses of an institutional case series. *J Neurosurg Pediatr*. 2016 Nov 25:1-14

64 Lee B C, Schmidt R E, Hatfield G A, Bourgeois B, Park T S. MRI of focal cortical dysplasia. *Neuroradiology*. 1998; 40: 675-683.

65 Granata F, Morabito R, Mormina E, Alafaci C, Marino S, Laganà A, et al. 3T Double Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging: diagnostic advantages in the evaluation of cortical development anomalies. *Eur J Radiol.* 2016; 85(5): 906-14

66 Kori P, Garg RK, Malhotra HS, Gupta RK, Verma R, Singh MK, et al. Evaluation of cerebral white-matter micro-structural alterations in patients with medically refractory epilepsy using diffusion tensor tractography. *Epilepsy Res.* 2013; 107(1-2) :82-90.

67 De Tiège X, Connelly A, Liégeois F, Harkness W, Clark CA, Chong WK, et al. Influence of motor functional magnetic resonance imaging on the surgical management of children and adolescents with symptomatic focal epilepsy. *Neurosurgery.* 2009; 64(5): 856-64.

68 Kim YH, Kang HC, Kim DS, Kim SH, Shim KW, Kim HD, et al. Neuroimaging in identifying focal cortical dysplasia and prognostic factors in pediatric and adolescent epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2011; 52: 722-7.

69 Sisodiya SM. Surgery for malformations of cortical development causing epilepsy. *Brain.* 2000; 123 :1075-1091.

70 Eisenschenk S, Gilmore RL, Cibula JE, Roper SN. Lateralization of temporal lobe foci: depth versus subdural electrodes. *Clin Neurophysiol.* 2001; 112: 836-44.

71 Horsley, V. and R.H. Clarke. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. *Brain.* 1908; 31: 45-124.

72 Spiegel, BA, Wycis HT, Marks M, Lee ASJ.: Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science.* 1947; 106: 349-350.

73 Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 1951; 102(4): 316-9.

- 74 Penfield W, Steelman H. The treatment of focal epilepsy by cortical excision. *Ann Surg.* 1947; 126: 740-62.
- 75 Bancaud J, Angelergues R, Bernouilli C. Functional stereotaxic exploration (SEEG) of epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1970; 28(1): 85-86.
- 76 Talairach J, Bancaud J, Szikla G. New approach to the neurosurgery of epilepsy: stereotaxic methodology and therapeutic results, 1: introduction and history. *Neurochirurgie.* 1974; 20(suppl 1): 1-240.
- 77 Verburg N, Baayen JC, Idema S, Klitsie MA, Claus S, De Jonge CS, et al. In Vivo Accuracy of a frameless stereotactic drilling. *Technique for diagnostic biopsies. World Neurosurg.* 2016; 87: 392-398.
- 78 Snead OC. III Surgical treatment of medically refractory epilepsy in childhood. *Brain Dev.* 2001; 23: 199-207.
- 79 Axelson HW, Hesselager G, Flink R. Successful localization of the Broca area with short-train pulses *Epilepsia refractaria* instead of 'Penfield' stimulation. *Seizure.* 2009; 18(5): 374-375.
- 80 Kombos T, Suss O. Neurophysiological basis of direct cortical stimulation and applied neuroanatomy of the motor cortex: a review. *Neurosurg Focus.* 2009; 27(4): E3.
- 81 Cossu M, Chabardès S, Hoffmann D, Lo Russo G. Presurgical evaluation of intractable epilepsy using stereo-electro-encephalography methodology: principles, technique and morbidity. *Neurochirurgie.* 2008; 54(3): 367-73.
- 82 Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas.* 1960; 20: 37-46.

83 González-Martínez J, Bulacio J, Thompson S, et al. Technique, Results, and Complications Related to Robot-Assisted Stereoelectroencephalography. *Neurosurgery*. 2016; 78(2): 169-80.

84 Smith AP, Bakay RA. Frameless deep brain stimulation using intraoperative O-arm technology. *J Neurosurg*. 2011; 115(2) :301-9.

85 Harvey S, Cross JH, Shinnar S, et al. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*. 2008; 49(1): 146-155.

86 Blumcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Epilepsy & Behavior*. 2009; 15: 34-39.

87 Manford M, Hart YM, Sander JW, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE): partial seizure patterns in a general population. *Neurology*. 1992; 42: 1911-7.

88 Vickrey B. G, Rausch R, Engel J, Ary C. M, Visscher B, Hays R D, Rogers W H. Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluations for epilepsy surgery. *The Lancet*. 1995; 346: 1445-1449.

89 Brannstrom T, Nordorborg C, Olivecrona M. Disorders of neuronal migration in surgically resected epilepsy patients. *Epilepsia*. 1993; 34: 71-7.

90 González-Martínez JA, Srikiyvilakul T, Nair D, Bingaman WE. Long-term seizure outcome in reoperation after failure of epilepsy surgery. *Neurosurgery*. 2007; 60(5): 873-80.

91 Shaver EG, Harvey AS, Morrison G, Prats A, Jayakar P, Dean P, et al. Results and complications after reoperation for failed epilepsy surgery in children. *Pediatr Neurosurg*. 1997; 27(4):194-202.

92 Siegel AM, Cascino GD, Meyer FB, McClelland RL, So EL, Marsh WR. et al. Resective reoperation for failed epilepsy surgery: seizure outcome in 64 patients. *Neurology*. 2004; 63(12): 2298-302.

93 Palmini A, Andermann F, Olivier A. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy. *Ann Neurol*. 1991; 30: 750-7.

94 Otsubo H, Hwang PA, Jay V. Focal cortical dysplasia in children with localization-related epilepsy: *Pediatr Neurol*. 1993; 9:101-7.

95 Gil-Nagel A y col. *Manual de electroencefalografía*. 2001. McGraw-Hill. 1ª Edición.

96 Gambardella A, Palmini 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; 98: 24-39.

97 Palmini A. Electrophysiology of the focal cortical dysplasias. *Epilepsia*. 2010; 51 Suppl 1: 23-6.

98 Bartolomei F, Trébuchon A, Bonini F, Lambert I, Gavaret M, Woodman M, et al. What is the concordance between the seizure onset zone and the irritative zone? A SEEG quantified study. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127(2): 1157-62.

99 Marsh ED, Peltzer B, Wusthoff C, Storm PB Jr, Litt B. Interictal EEG spikes identify the region of electrographic seizure onset in some, but not all, pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 592-601.

100 Otsubo H, Iida K, Oishi M, Okuda C, Ochi A, Pang E, et al. Neurophysiologic findings of neuronal migration disorders: intrinsic epileptogenicity of focal cortical dysplasia on electroencephalography, electrocorticography, and magnetoencephalography. *J Child Neurol*. 2005; 20(4): 357-63.

101 Quirk JA, Kendall B, Kingsley DP, Boyd SG, Pitt MC. EEG features of cortical dysplasia in children. *Neuropediatrics*. 1993; 24:193-9.

102 Norden AD, Blumenfeld H. The role of subcortical structures in human epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2002; 3: 219-231.

103 Duchowny M, Jayakar P, Levin B. Aberrant neural circuits in malformations of cortical development and focal epilepsy. *Neurology*. 2000; 55(3): 423-8.

104 Ebersole JS y col. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. 2002. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 3ª Edición.

105 Greiner HM, Horn PS, Tenney JR, Arya R, Jain SV, Holland KD, et al. Preresection intraoperative electrocorticography (ECoG) abnormalities predict seizure-onset zone and outcome in pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2016; 57(4) :582-9

106 Kim DW, Kim HK, Lee SK, Chu K, Chung CK. Extent of neocortical resection and surgical outcome of epilepsy: intracranial EEG analysis. *Epilepsia*. 2010; 51(6):1010-7.

107 Lerman-Sagie T, Leibovitz Z. Malformations of Cortical Development: From Postnatal to Fetal Imaging. *Can J Neurol Sci*. 2016 Sep;43(5):611-8

108 Knake S, Triantafyllou C, Wald LL, Wiggins G, Kirk GP, Larsson PG, et al. 3 T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. *Neurology*. 2005; 65:1026-31.

109 Kuzniecky RI: Neuroimaging in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 10–21.

110 Prayson RA , Frater JL. Cortical dysplasia in extratemporal lobe intractable epilepsy: a study of 52 cases. *Ann Diagn Pathol*. 2003; 7(3):139-46.

111 Sinclair DB, Aronyk K, Snyder T, McKean JD, Wheatley M, Gross D, et al. Extratemporal resection for childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2004; 30(3): 177-85.

112 D'Argenzio L, Colonnelli MC, Harrison S, Jacques TS, Harkness W, Scott RC, et al. Seizure outcome after extratemporal epilepsy surgery in childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54(11): 995-1000.

113 Shurtleff H, Warner M, Poliakov A, Bournival B, Shaw DW, Ishak G, et al. Functional magnetic resonance imaging for presurgical evaluation of very young pediatric patients with epilepsy. *J Neurosurg Pediatr.* 2010; 5: 500-6.

114 Gotman J, Benar CG, Dubeau F. Combining EEG and RMNF in epilepsy: methodological challenges and clinical results. *J Clin Neurophysiol.* 2004; 21: 229-40.

115 Radhakrishnan A, James JS, Kesavadas C, Thomas B, Bahuleyan B, Abraham
Utility of diffusion tensor imaging tractography in decision making for extratemporal resective epilepsy surgery. *Epilepsy Res.* 2011; 97(1-2): 52-63.

116 Kumar A, Chugani HT. Functional imaging: PET. *Handb Clin Neurol.* 2013; 111: 767-76.

117 Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F, Landre E, Devaux B, et al. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology.* 2010; 75(24): 2168-75.

118 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; 50: 1310-35.

119 Salamon N, Kung J, Shaw SJ, Koo J, Koh S, Wu JY, Lerner JT, et al. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology.* 2008; 71(20):1594-601.

120 Hwang SI, Kim JH, Park SW, Han MH, Yu IK, Lee SH. et al. Comparative analysis of MR imaging, positron emission tomography, and ictal single-photon emission CT in patients with neocortical epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22(5): 937-46.

121 Kim SK, Na DG, Byun HS, Kim SE, Suh YL, Choi JY, et al. Focal cortical dysplasia: comparison of MRI and FDG-PET. *J Comput Assist Tomogr.* 2000; 24(2): 296-302.

122 Penfield W, Jasper HH. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain.* Boston: Little, Brown and Company, 1954.

123 Cascino GD. Surgical treatment for extratemporal epilepsy. *Curr Treat Options Neurol.* 2004; 6 :257-62.

124 Widdess-Walsh, P., Jeha, L., Nair, D., Kotagal, P., Bingaman, W., Najm, I. Subdural electrode analysis in focal cortical dysplasia: predictors of surgical outcome. *Neurology.* 2007; 69(7): 660-7.

125 Pondal-Sordo M, Diosy D, Téllez-Zenteno JF, Sahjpal R, Wiebe S. Usefulness of intracranial EEG in the decision process for epilepsy surgery. *Epilepsy Res.* 2007; 74:176-82.

126 Adelson PD, Black PM, Madsen JR, Kramer U, Rockoff MA, Riviello JJ, et al. Use of subdural grids and strip electrodes to identify a seizure focus in children. *Pediatr Neurosurg.* 1995; 22(4):174-80.

127 Cossu M, Schiariti M, Francione S, Fuschillo D, Gozzo F, Nobili L, et al. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy in infancy and early childhood. *J Neurosurg Pediatr.* 2012; 9(3): 290-300.

128 Chassoux F, Devaux B, Landré E, Turak B, Nataf F, Varlet P. et al Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain.* 2000;123 :1733-51.

129 Caicoya AG , Macarrón J, Albísua J, Serratosa JM. Tailored resections in occipital lobe epilepsy surgery guided by monitoring with subdural electrodes: characteristics and outcome. *Epilepsy Res.* 2007; 77(1): 1-10.

130 Gonzalez-Martinez J, Najm IM. Indications and selection criteria for invasive monitoring in children with cortical dysplasia. *Childs Nerv Syst.* 2014; 30(11): 1823-9.

131 Asano E, Muzik O, Shah A, Juhász C, Chugani DC, Sood S. et. al. Quantitative interictal subdural EEG analyses in children with neocortical epilepsy. *Epilepsia.* 2003; 44(3): 425-34.

132 Enatsu R, Bulacio J, Najm I, Wyllie E, So NK, Nair DR, et al. Combining stereo-electroencephalography and subdural electrodes in the diagnosis and treatment of medically intractable epilepsy. *J Clin Neurosci.* 2014; 21(8):1441-5.

133 Worrell GA, So EL, Kazemi J, O'Brien TJ, Mosewich RK, Cascino GD. Focal ictal beta discharge on scalp EEG predicts excellent outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2002; 43(3):2 77-82.

134 Iwasaki M, Jin K, Nakasato N, Tominaga T. Non-invasive Evaluation for Epilepsy Surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2016; 56(10):632-640.

135 Bulacio JC, Jehi L, Wong C, Gonzalez-Martinez J, Kotagal P, Nair D. et al. Long-term seizure outcome after resective surgery in patients evaluated with intracranial electrodes. *Epilepsia.* 2012; 53(10):1722-30.

136 Holtkamp M, Sharan A, Sperling MR. Intracranial EEG in predicting surgical outcome in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2012; 53(10): 1739-45.

137 Kim YH, Kim CH, Kim JS, Lee SK, Chung CK. Resection frequency map after awake resective surgery for non-lesional neocortical epilepsy involving eloquent areas. *Acta Neurochir.* 2011; 153(9):1739-49.

138 Kim DW, Lee SK, Chu K, Park KI, Lee SY. Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia. *Neurology*. 2009 20; 72(3): 211-6.

139 Bautista RE, Cobbs MA, Spencer DD, Spencer SS. Prediction of surgical outcome by interictal epileptiform abnormalities during intracranial EEG monitoring in patients with extrahippocampal seizures. *Epilepsia*. 1999; 40(7): 880-90.

140 Fauser S, Bast T, Altenmüller DM, Schulte-Mönting J, Strobl K, Steinhoff BJ. Factors influencing surgical outcome in patients with focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(1):103-5.

141 Beghi E, Tonini C. Surgery for epilepsy: assessing evidence from observational studies. *Epilepsy Res*. 2006; 70(2-3): 97-102.

142 Wyllie E, Comair YG, Kotagal P., Bulacio J, Bingaman W, Ruggirei P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann. Neurol*. 1998; 44 (5): 740–748.

143 Bancaud J, Talairach J. Methodology of stereo EEG exploration and surgical intervention in epilepsy .*Rev Otoneuroophthalmol*. 1973 Jul-Sep;45(4):315-28

144 Avecillas-Chasin JM, Budke M, Villarejo F. Neuroendoscopic intraventricular biopsy in children with small ventricles using frameless VarioGuide system. *World Neurosurg*. 2016; 87: 136-42.

145 Cardinale F, Cossu M, Castana L, Casaceli G, Schiariti MP, Misericocchi A, et al: Stereoelectroencephalography: surgical methodology, safety, and stereotactic application accuracy in 500 procedures. *Neurosurgery*. 2013; 72: 353-366.

146 Murphy MA, O'Brien TJ, Cook MJ. Insertion of depth electrodes with or without subdural grids using frameless stereotactic guidance systems—technique and outcome. *Br J Neurosurg*. 2002; 16: 119-125.

147 Mehta AD, Labar D, Dean A. Frameless stereotactic placement of depth electrodes in epilepsy surgery. *J Neurosurg*. 2005 ;102(6): 1040-1045.

148 Mascott CR. Comparison of magnetic tracking and optical tracking by simultaneous use of two independent frameless stereotactic systems. *Neurosurgery*. 2005; 57: 295-301.

149 Nowell M, Rodionov R, Diehl B, Wehner T, Zombori G, Kinghorn J, et al. A novel method for implementation of frameless StereoEEG in epilepsy surgery. *Neurosurgery*. 2014; 10 Suppl 4: 525-33.

150 Sinclair DB, Aronyk K, Snyder T. Pediatric temporal lobectomy. *Pediatr Neurosurg* 2003; 38:195-205.

151 Bautista JF, Foldvary-Schaefer N, Bingaman WE, Lüders HO. Focal cortical dysplasia and intractable epilepsy in adults: clinical, EEG, imaging, and surgical features. *Epilepsy Res*. 2003; 55:131-6.

152 Kral T, Von Lehe M, Podlogar M, Clusmann H, Sussmann P, Kurthen M, et al. Focal cortical dysplasia: long term seizure after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2007; 78: 853-6.

153 Alexandre Jr V, Walz R, Bianchin MM, Velasco TR, Terra-Bustamante VC, Wichert-Ana L, et al. Seizure outcome after surgery for epilepsy due to focal cortical dysplastic lesions. *Seizure*. 2006; 15: 420-7.

154 Sinclair DB, Aronyk K, Snyder T, McKean JD, Wheatley M, Gross D, et al. Extratemporal resection for childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2004; 30(3):177-85.

155 Englot DJ, Breshears JD, Sun PP, Chang EF, Auguste KI. Seizure outcomes after resective surgery for extra-temporal lobe epilepsy in pediatric patients. *J Neurosurg Pediatr*. 2013; 12(2):126-33.

156 Harvey S, Cross JH, Shinnar S. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008, 49(1):146-55.

157 Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2005; 128:1188-98.

158 Liubinas SV, Cassidy D, Roten A, Kaye AH, O'Brien TJ. Tailored cortical resection following image guided subdural grid implantation for medically refractory epilepsy. *J Clin Neurosci*. 2009; 16(11):1398-408.

159 Tonini C, Beghi E, Berg AT. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2004; 62:75–87.

160 Gilliam F, Wyllie E, Kashden J, Faught E, Kotagal P, Bebin M, et al. Epilepsy surgery outcome: comprehensive assessment in children. *Neurology*. 1997; 48(5): 1368-74.

161 Liava A, Francione S, Tassi L, Lo Russo G, Cossu M, Mai R, et al. Individually tailored extratemporal epilepsy surgery in children: anatomo-electro-clinical features and outcome predictors in a population of 53 cases. *Epilepsy Behav*. 2012 Sep;25(1):68-80.

162 Mühlebner A, Gröppel G, Dressler A, Reiter-Fink E, Kasprian G, Prayer D. et al. Epilepsy surgery in children and adolescents with malformations of cortical development--outcome and impact of the new ILAE classification on focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 2014; 108(9): 1652-61.

163 Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, Sughrue ME, Barbaro NM, Chang EF. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *J Neurosurg*. 2012; 116(5): 1035-41.

164 Hader WJ, Mackay M, Otsubo H. Cortical dysplastic lesions in children with intractable epilepsy: role of complete resection. *J Neurosurg* 2004; 100(2 Suppl Pediatrics):110–117.

165 Krsek P, Maton B, Jayakar P, Dean P, Korman B, Rey G, et al. Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology* 2009; 20; 72(3):217-23.

166 Kloss S, Pieper T, Pannek H, Holthausen H, Tuxhorn I. Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term seizure outcome. *Neuropediatrics*. 2002; 33(1): 21-6.

167 Urbach H, Scheffler B, Heinrichsmeier T, von Oertzen J, Kral T, Wellmer J, et al. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: a clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome. *Epilepsia*. 2002; 43(1): 33-40.

168 Wagner J, Urbach H, Niehusmann P, von Lehe M, Elger CE, Wellmer J. Focal cortical dysplasia type IIb: completeness of cortical, not subcortical, resection is necessary for seizure freedom. *Epilepsia*. 2011; 52(8):1418-24.

169 Govindan RM, Chugani HT, Makki MI, Behen ME, Dornbush J, Sood S. Diffusion tensor imaging of brain plasticity after occipital lobectomy. *Pediatr Neurol*. 2008; 38(1): 27-33.

170 Marusic P, Najm IM, Ying Z, Prayson R, Rona S, Nair D, et al. Focal cortical dysplasias in eloquent cortex: functional characteristics and correlation with MRI and histopathologic changes. *Epilepsia* 2002; 43: 27-32.

171 Benifla M, Sala F Jr, Jane J, Otsubo H, Ochi A, Drake J. Neurosurgical management of intractable rolandic epilepsy in children: role of resection in eloquent cortex. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr*. 2009; 4(3):199-216.

172 Sarkis RA, Jehi LE, Bingaman WE, Najm IM. Surgical outcome following resection of rolandic focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 2010; 90(3): 240-7.

173 Cepeda C, André VM, Vinters HV, Levine MS, Mathern GW. Are cytomegalic neurons and balloon cells generators of epileptic activity in pediatric cortical dysplasia? *Epilepsia*. 2005; 46 Suppl 5: 82-8.

174 Iida K, Otsubo H, Matsumoto Y, Ochi A, Oishi M, Holowka S, Pang E. Characterizing magnetic spike sources by using magnetoencephalography-guided neuronavigation in epilepsy surgery in pediatric patients. *J Neurosurg*. 2005; 102(2 Suppl):187-96.

175 Widjaja E, Otsubo H, Raybaud C, Ochi A, Chan D, Rutka JT, et al. Characteristics of MEG and MRI between Taylor's focal cortical dysplasia (type II) and other cortical dysplasia: surgical outcome after complete resection of MEG spike source and MR lesion in pediatric cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 2008 ; 82(2-3):147-55.

176 Bower RS, Wirrell EC, Eckel LJ, Wong-Kissel LC, Nickels KC, Wetjen NM. Repeat resective surgery in complex pediatric refractory epilepsy: lessons learned. *J Neurosurg Pediatr*. 2015; 16(1): 94-100.

177 Snead OC. Surgical treatment of medically refractory epilepsy in childhood. *Brain Dev* 2001; 23:199-207.

178 Palmini A, Gambardella A, Anderman F, Dubeau F, Costa J, Olivier A, Andermann E. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Annals Neurology* 1995; 37: 476-487.

179 Bauman JA, Feoli E, Romanelli P, Doyle WK, Devinsky O, Weiner HL. Multistage epilepsy surgery: safety, efficacy, and utility of a novel approach in pediatric extratemporal epilepsy. *Neurosurgery* 2005; 56: 318–334.

180 Cukiert A, Buratini JA, Machado E, Sousa A, Vieira JO, Argentoni M. et al. Results of surgery in patients with refractory extratemporal epilepsy with normal or nonlocalizing magnetic resonance findings investigated with subdural grids. *Epilepsia* 2001; 42(7): 889-94.

181 Hamiwka L, Jayakar P, Resnick T, Morrison G, Ragheb J, Dean P, et al: Surgery for epilepsy due to cortical Malformation: Ten-year follow-up. *Epilepsia* 2005; 46: 556-560.

182 Paolicchi JM, Jayakar P, Dean P, Yaylai I, Morrison G, Prats A, et al: Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology* 2000; 54: 642-652.

183 Sacino MF, Ho CY, Murnick J, Tsuchida T, Magge SN, Keating RF, et al. Intraoperative MRI-guided resection of focal cortical dysplasia in pediatric patients: technique and outcomes. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;17(6): 672-8.

184 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; 127: 2406-18.

185 Chassoux F, Landré E, Mellerio C, Turak B, Mann MW, Daumas-Duport C, et al. Type II focal cortical dysplasia: electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. *Epilepsia* 2012; 53: 349-58.

186 Yu T, Zhang G, Kohrman MH, Wang Y, Cai L, Shu W, Piao Y, Li Y. A retrospective study comparing preoperative evaluations and postoperative outcomes in paediatric and adult patients undergoing surgical resection for refractory epilepsy. *Seizure.* 2012 Jul;21(6):444-9. May 14.

187 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; 63(6):758-69.

188 Krsek P, Pieper T, Karlmeier A, Hildebrant M, Kolodziejczyk D, Winkler P, et al. Different presurgical characteristics and seizure outcome in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia* 2009; 50: 125-37.

189 Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Bramerio M, Lo Russo G, Deleo F, et al. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology. *Epileptic Disord* 2010; 12: 181-91.

190 Widdeaa-Walsh P, Kellinghaus C, Jeha L, Kotagal P, Prayson R, Bingaman W, et al. Electro-clinical and images characteristics of focal cortical dysplasia: correlation with pathological subtypes. *Epilepsy Res* 2005; 67; 25-33.

191 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; 50(12): 2593-8.

192 Oluigbo CO, Wang J, Whitehead MT, Magge S, Myseros JS, Yaun A, et al. The influence of lesion volume, perilesion resection volume, and completeness of resection on seizure outcome after resective epilepsy surgery for cortical dysplasia in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;15(6): 644-50.

193 Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1376-81.

194 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.

195 Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. Response to sequential treatment schedules in childhood epilepsy: Risk for development of refractory epilepsy. *Seizure* 2009;18: 620-4.

- 196 Ben-Menachem E. Medical management of refractory epilepsy practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2014; 55: 3-8.
- 197 Sillanpää M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain*. 2009;132: 989-98.
- 198 McLachlan RS, Maher J. Management of antiepileptic drugs following epilepsy surgery: a review. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 106-10.
- 199 Schiller Y, Cascino GD, So EL, Marsh WR. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. *Neurology* 2000; 54(2) :346-9.
- 200 Menon R, Rathore C, Sarma SP, Radhakrishnan K. Feasibility of antiepileptic drug withdrawal following extratemporal resective epilepsy surgery. *Neurology* 2012 21; 79(8): 770-6.
- 201 Haglund MM, Ojemann GA. Extratemporal resective surgery for epilepsy. *Neurosurg Clin North Am* 1993; 4: 283–292.
- 202 Zentner J, Hufnagel A, Ostertun B, et al. Surgical treatment of extratemporal epilepsy: clinical, radiologic, and histopathologic findings in 60 patients. *Epilepsia* 1996; 37: 1072-1080.
- 203 Guénot M, Isnard J. Epilepsy and insula. *Neuro-Chirurgie* 2008; 54(3):374–381.
- 204 Devaux B, Chassoux F, Guenot M. Epilepsy surgery in France. *Neuro-Chirurgie* 2008; 54(3):453–465.
- 205 Cossu M, Cardinale F, Castana L, et al. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a retrospective analysis of 215 procedures. *Neurosurgery* 2008; 57(4): 706–718.
- 206 Hamer HM , Morris HH, Mascha EJ, Karafa MT, Bingaman WE, Bej MD. Complications of invasive video-EEG monitoring with subdural grid electrodes. *Neurology*. 2002; 58(1): 97-103.

207 Mullin JP, Shriver M, Alomar S, Najm I, Bulacio J, Chauvel P, Gonzalez-Martinez J. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia*. 2016; 57(3): 386-401.

208 Cossu M, Cardinale F, Castana L. Stereo-EEG in children. *Childs Nerv Syst* 2006; 22(8):766–778.

209 Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Ostrowsky K, Manguiere F, et al. Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. *StereoElectroEncephaloGraphy*. Indications, results, complications and therapeutic applications in a series of 100 consecutive cases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2001; 77(1-4): 29-32.

210 Behrens E, Schramm J, Zentner J, König R. Surgical and neurological complications in a series of 708 epilepsy surgery procedures. *Neurosurgery* 1997; 41: 1-10.

211 Rolston JD, Englot DJ, Knowlton RC, Chang EF. Rate and complications of adult epilepsy surgery in North America: Analysis of multiple databases. *Epilepsy Res*. 2016; 124: 55-62.

212 Kral T, Clusmann H, Blümcke I, Fimmers R, Ostertun B, Kurthen M, et al. Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74(2):183-8.

213 Terra VC, Thomé U, Rosset SS, Funayama SS, dos Santos AC, dos Santos MV, et al. Surgery for focal cortical dysplasia in children using intraoperative mapping. *Childs Nerv Syst*. 2014; 30(11):1839-51.

214 Birkmeyer JD, Reames BN, McCulloch P, Carr AJ, Campbell WB, Wennberg JE. Understanding of regional variation in the use of surgery. *Lancet* 2013; 28:1121-9.

215 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Methodology Checklist 3: Cohort studies. Version 3.0. 20/11/2012. [Citado: 9 de mayo de 2016] [Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>].