

Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía
Universidad Autónoma de Madrid

PAPEL DE LA RESONANCIA MAGNETICA EN LA CIRUGÍA RESECTIVA DE LA EPILEPSIA RESISTENTE

Cristina Virginia Torres Díaz

Tesis doctoral dirigida por los profesores

Dr. Rafael García de Sola y

Dr. Eduardo García Navarrete

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a los directores de esta tesis, el Dr. Rafael García de Sola y Dr. Eduardo García Navarrete. En primer lugar por haber sido el motor, guía y estímulo en la realización de este trabajo, sin los cuales no se hubiese llevado a cabo. En segundo lugar, por el privilegio que supone trabajar al lado de excelentes profesionales y maestros de los que aprender y a los que admirar.

A mis padres, María Teresa y Jesús, por su apoyo y ayuda incondicional sin los cuales este proyecto no hubiese sido posible.

Al Dr. Jesús Pastor Gómez, por su colaboración en la adquisición de datos, y por sus consejos. A Francisco Salvanes, del Departamento de Ayuda Metodológica, por su aportación en el análisis de resultados. A mis compañeros y a todo el personal del Departamento, por crear un ambiente agradable y por su cooperación y consejo en todas las tareas que he llevado a cabo.

Querría referirme de forma especial al Dr. Rafael García de Sola, por su ejemplo e inspiración en la búsqueda de la excelencia en Neurocirugía.

INDICE

INTRODUCCIÓN	7
1 DEFINICIÓN DE LAS ZONAS CORTICALES	13
1.1 Zona sintomática	13
1.2 Zona irritativa.....	13
1.3 Zona de origen de la crisis	14
1.4 Zona de lesión epileptógena.....	14
2 CAUSA DE EPILEPSIA-----12	
2.1 Esclerosis del hipocampo.....	13
2.2 Displasias corticales.....	14
2.3 Tumor neuroepitelial disembrionárico	15
2.4 Ganglioglioma.....	15
2.5 Otros tumores glioneuronales	16
2.6 Miscelánea	16
3 LA RM EN LA EVALUACIÓN PREOPERATORIA DE LA EPILEPSIA	18
3.1 Espectroscopia	20
3.2 Difusión y perfusión	20
4 OTRAS EVALUACIONES DIAGNOSTICAS PREOPERATORIAS EN LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA	22
4.1 TAC.....	22
4.2 Video EEG	22
4.3 Tomografía de emisión de positrones (PET)	23
4.4 Tomografía de emisión de fotón único (SPECT)-----24	
4.5 Magnetoencefalografía (MEG).....	24
4.6 Evaluación neuropsicológica	25
4.7 Evaluación psiquiátrica.....	26
5 PRONÓSTICO POSTOPERATORIO EN LA EPILEPSIA LESIONAL/SINLESIÓN EN LA RM	27
HIPÓTESIS	35
OBJETIVOS	37
MATERIAL Y MÉTODOS.....	39
1 DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO	39
2 PACIENTES	41
2.1 Sujetos del estudio	41
2.2 Criterios de inclusión	41
2.3 Criterios de exclusión	42

3	METODOLOGÍA	43
3.1	Protocolo del estudio.....	43
3.2	Variables	44
3.2.1	Radiológicas.....	44
3.2.2	Resultados postoperatorios	45
3.2.3	Período en el que fue realizada la cirugía	46
3.2.3	Localización del foco epileptógeno y tipo de cirugía ...	46
3.2.5	Clasificación anatomopatológica.....	46
3.3	Cirugía para la epilepsia resistente	46
4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	48
5	CONSIDERACIONES ÉTICAS Y FINANCIACIÓN.....	49
	RESULTADOS.....	56
1	ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	57
1.1	Características demográficas	57
1.2	Características clínicas.....	58
1.3	Pruebas complementarias.....	59
1.4	Cirugía.....	60
1.5	Seguimiento	61
1.6	Complicaciones.....	62
1.7	Resultados postoperatorios	63
1.7.1	Resultados globales (ambos períodos).....	63
1.7.2	Primer período 1990-2000.....	63
1.7.3	Período 2001-2008.....	65
1.8	Análisis de la relación entre los resultados clínicos y el análisis Anatomopatológico de la pieza quirúrgica	67
1.9	Correlación entre la clasificación en la RM y el diagnóstico final anatomopatológico.....	69
1.9.1	Primer período 1990-2000.....	69
1.9.2	Segundo período 2000-2010.....	70
1.10	Relación entre el género de los pacientes y el pronóstico ...	71
1.11	Relación entre el género de los pacientes y los resultados Anatomopatológicos	72
	DISCUSION	73
1	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	74
2	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES.....	75
3	RESULTADOS GLOBALES.....	76

4 RESULTADOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LOS HALLAZGOS RADIOLÓGICOS.....	80
4.1 Resultados por tipos de epilepsia.....	83
5 RELACIÓN DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA CON LOS RESULTADOS POSTQUIRÚRGICOS.....	86
6 RELACIÓN DE LA RM CON LOS RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS	87
7 RELACIÓN DEL GÉNERO CON EL PRONÓSTICO Y LOS HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS	88
CONCLUSIONES	89
BIBLIOGRAFÍA	91

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una de las enfermedades más antiguas conocidas por la humanidad y la patología neurológica más frecuente que afecta a todos los grupos de edad. La padecen 1 de cada 200 habitantes¹, y se ha estimado que en el mundo hay 50 millones de individuos diagnosticados. Su prevalencia e incidencia son a menudo infraestimadas, ya que las creencias culturales sobre sus causas, en muchas áreas en desarrollo, conducen a ocultar sus síntomas o su diagnóstico².

La epilepsia mal controlada, no sólo tiene serias consecuencias físicas, sino también psicológicas y económicas. Por su prevalencia y repercusión individual y social, la búsqueda de tratamientos eficaces es una de las constantes de la investigación médica, gracias a la que se han conseguido grandes avances. Existe, no obstante, una importante proporción de pacientes que permanecen incapacitados a pesar de las armas terapéuticas disponibles actualmente³⁻⁶.

Las crisis producen daños irreparables en el cerebro, y su efecto es acumulativo⁷; además, el tratamiento crónico con fármacos repercute, en algunos casos, en la capacidad intelectual y perfil psicológico de los pacientes. La dependencia a la familia genera, en ocasiones, reacciones negativas y sobreprotección, y es frecuente su aislamiento social. Según datos estadísticos extraídos en más de 5000 pacientes epilépticos en 15 países europeos, el 40% de los pacientes refería baja autoestima, y la mitad se sentía estigmatizado por su enfermedad⁸. La tasa de desempleo en las personas con epilepsia es inversamente proporcional al grado de control de las crisis y significativamente mayor que en la población general⁷. En un estudio realizado en 1998 en Inglaterra, se estimó que

más del 20% de los pacientes con epilepsia estaban desempleados, lo que era más del doble que la población general; su productividad estaba limitada por el absentismo laboral, y muchos de ellos ocupaban puestos de trabajo de categoría inferior a los que se correspondían con sus habilidades⁹. Por otra parte, el impacto negativo de la epilepsia afecta en algunas ocasiones a otros miembros de la familia, ya que el 20% de los pacientes con epilepsia refractaria requiere cuidados y supervisión continua, motivo por el que algunos de sus familiares deben adaptar su vida laboral a estas circunstancias⁷.

Un 20-30% de los pacientes son resistentes a los tratamientos médicos actuales. Durante la pasada década, se han introducido fármacos antiepilépticos con menos efectos adversos y toxicidad a largo plazo. Desafortunadamente, aunque unos pocos pacientes con epilepsia refractaria han respondido a estos nuevos tratamientos, esto no suele ser frecuente, y los pacientes resistentes a varios medicamentos, difícilmente responden completamente a cualquier otro fármaco¹⁰.¹¹. Entre las diversas formas de epilepsia, las crisis parciales constituyen aproximadamente el 50% de los casos, y su génesis está directamente relacionada con malformaciones del desarrollo cortical cerebral y con diversos tumores genéricamente denominados glioneuronales, que actúan como foco epileptogénico, insensible muchas veces al tratamiento farmacológico adecuado¹. Para estos pacientes con epilepsia resistente a la medicación, el tratamiento quirúrgico constituye un arma terapéutica eficaz. En la selección de candidatos, los pacientes se clasifican según tengan, o no, una lesión estructural susceptible de ser la causa de las crisis epilépticas.

La cirugía de la epilepsia se ha realizado, de una forma u otra, desde hace más de 100 años y, está en continuo desarrollo. Tanto las crisis de localización temporal como extratemporal pueden beneficiarse de la ella, aunque el porcentaje de éxito es mayor en las primeras^{12, 13}. Dependiendo del caso, se realizan lobectomías más o menos extensas, amigdalohipocampectomías, o lesionectomías¹. Ha sido demostrado de forma consistente que, un paciente con crisis en el que se observa una lesión estructural en las pruebas de imagen, tiene

pocas posibilidades de conseguir control de las crisis con medicación^{14, 15}. Existe incluso evidencia de la superioridad del tratamiento quirúrgico sobre el farmacológico en los pacientes con epilepsia temporal, incluso en los que no se ha demostrado farmacorresistencia. En un meta-análisis realizado por Schmidt et al, en el 2009, en una muestra de 719 pacientes con una mayoría de cirugía para la epilepsia temporal, el 44% quedaron libres de crisis, comparado con un 12% de los controles no intervenidos. Esto supone que, en pacientes apropiadamente seleccionados, la cirugía combinada con medicación es cuatro veces más eficaz en la epilepsia resistente temporal, que la medicación sola¹⁶. Existen estudios que sugieren que esto ocurre también en pacientes con otros tipos de epilepsia^{16, 17}.

La condición fundamental para un buen pronóstico quirúrgico es la identificación y resección o desconexión cuidadosa y precisa de la zona epileptogénica, tras lo cual, teóricamente los pacientes quedarían libres de crisis. Los algoritmos de decisión en la elección de candidatos no son uniformes y se modifican según la experiencia de los distintos centros especializados^{18, 19}. El objetivo fundamental es que todos los tests preoperatorios coincidan en señalar un área sospechosa de tejido cerebral potencialmente epileptogénico y, para ello, la electroencefalografía de superficie (EEG) y la resonancia magnética (RM), entre otras, son herramientas esenciales. La RM ha incrementado sustancialmente la posibilidad de detectar las causas de la epilepsia, para planificar el tratamiento quirúrgico^{20, 21}.

En los casos en los que las evaluaciones de primera línea aportan información insuficiente o contradictoria para la localización del foco epileptógeno, se recurre a la monitorización invasiva, que eleva el coste y la morbimortalidad perioperatorias de forma considerable. Además, su rendimiento depende en gran medida de los resultados obtenidos en las pruebas no invasivas, que guían su colocación^{22, 23}.

La imagen funcional ha comenzado a utilizarse en la evaluación de pacientes para la cirugía de la epilepsia, especialmente cuando los métodos

diagnósticos estándar, como la información clínica, la EEG y la RM son insuficientes para localizar con suficiente seguridad el foco quirúrgico. También, la imagen funcional es una alternativa fiable a métodos invasivos para localizar el lenguaje, memoria, y las áreas sensorimotoras de la corteza cerebral²⁴. Si bien su utilización parece conducir a mejorar la selección de candidatos y aumentar la precisión de la resección, las consideraciones de coste-beneficio permanecen aún indeterminadas²⁵.

La mejoría de la calidad de la RM, así como el mejor conocimiento de la fisiopatología de la epilepsia, han aumentado su sensibilidad en los pacientes con epilepsia resistente. Pese a los numerosos estudios que sugieren que la RM preoperatoria positiva tiene un alto valor predictivo respecto a los resultados postquirúrgicos, no existe una evidencia clara sobre el pronóstico de aquellos pacientes con lesión, respecto a aquellos que no presentan ninguna anomalía. Entre los estudios que investigan este aspecto, hay resultados muy llamativos en relación al diferente pronóstico observado en pacientes con y sin lesión radiológica. Berkovic et al, en 1995, publicaron una serie de 135 pacientes sometidos a cirugía del lóbulo temporal como tratamiento de su epilepsia resistente. Tras la intervención, quedaron libres de crisis el 62-80% de aquellos que presentaban una lesión en la RM, y el 36% de los que no la presentaban. Sesenta meses después de la cirugía, el 69% de los pacientes que presentaban lesión en la RM, el 50% con esclerosis hipocampal y el 21% con imágenes normales quedaron libres de crisis postoperatorias²⁶. Otros estudios incluyendo epilepsia temporal y extratemporal han obtenido resultados similares²⁷⁻²⁹. El buen resultado asociado con la presencia de cualquier hallazgo anormal de RM puede interpretarse a la luz de los resultados positivos con las anomalías más frecuentes detectadas por MRI (ETM y tumores)²³. A raíz de estos resultados, se ha cuestionado, incluso, si los pacientes con resonancia normal deberían ser considerados para cirugía. En una serie de 43 pacientes con RM normal (Siegel et al, 2001), el 58% fueron estudiados con EEG intracraneal, e intervenidos quirúrgicamente. En los 24 que fueron intervenidos y a los que se les siguió suficiente tiempo, los resultados quirúrgicos fueron satisfactorios en 20 (83%), y

15 quedaron libres de crisis. Los autores sugirieron que el tratamiento quirúrgico en pacientes con RM normal era efectivo, y que la razón para estos resultados tan satisfactorios fue la agresividad de su grupo y la evaluación prequirúrgica con SPECT y EEG intracraneal²¹.

Sin embargo, existen publicaciones sugiriendo resultados opuestos. Existe un estudio que muestra los resultados quirúrgicos de 100 pacientes con patología exclusivamente temporomesial no lesional. Excluyeron los pacientes con cualquier lesión ocupante de espacio, con un cavernoma o con un foco epiléptico neocortical estrictamente lateral. El 50% de los 100 pacientes precisó monitorización con electrodos profundos, ya que las investigaciones no invasivas no fueron lo suficientemente congruentes para identificar la zona epiléptica. El examen de MRI mostró atrofia del hipocampo en 69 casos. La medida de resección temporal fue planeada de acuerdo a los resultados de la investigación preoperatoria de cada paciente y, en consecuencia, adaptada individualmente. Así, se llevaron a cabo 6 casos de amigdalohipocampectomía selectiva, lobectomía temporal anterior en 76 casos, y lobectomía temporal total en 18 casos. El período de seguimiento postoperatorio medio fue de 53 meses. Setenta y cuatro pacientes quedaron en clase I^a de Engel, 9 pacientes quedaron en clase de Engel II, y seis en Engel III o IV³⁰. Roberts et al, en el 2001, presentaron su serie de 42 pacientes, sometidos a resección extratemporal para epilepsia resistente, seguidos durante más de un año. La localización de las crisis y su resección exitosa se lograron en el 70-80% de los pacientes. La RM normal no se asoció a un pronóstico desfavorable³¹.

Aunque la definición de lesional o no lesional puede estar basada en la RM o en el análisis patológico²¹, el equipo médico utiliza la RM para tomar decisiones sobre la cirugía. Por este motivo, la mayoría de los estudios se refieren al concepto de lesional en relación a la RM³². Cuando la RM es normal, la localización del tejido cerebral que origina las crisis es complicada. El valor predictivo de la RM preoperatoria en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento médico, precisa, por tanto ser evaluado.

1. DEFINICION DE LAS ZONAS CORTICALES

Para conseguir buenos resultados postoperatorios, es fundamental que se efectúe una localización exacta de la zona epileptógena, con la evaluación preoperatoria apropiada. También, es preciso garantizar que es poco probable que la cirugía resulte en una morbilidad significativa. Para ello, es necesario conocer algunos conceptos básicos respecto a la configuración de la patología cerebral en la epilepsia¹.

1.1 Zona sintomática

Es la zona de la corteza que, activada por una descarga epileptogénica, produce los síntomas ictales. 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 epileptogénica y la sintomática. Aunque es posible que las crisis se originen de un área elocuente, y por tanto la zona ictal coincida con la sintomática, la mayoría de los síntomas se ocasionan por propagación, ya que un gran porcentaje de la corteza humana es silente³³.

1.2 Zona irritativa

Se define como el área de corteza que genera las descargas interictales. 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 al zona sintomática. Ocasionalmente, y sólo si se originan en zonas elocuentes, producen manifestaciones clínicas^{33, 34}.

1.3 Zona de origen de las crisis

Es la región cortical de la cual se generan las crisis. En este área es donde se originan las descargas interictales con suficiente intensidad como para provocar su propagación y por tanto, las crisis epilépticas. Se suele detectar mediante EEG de superficie o invasivo, aunque puede ser detectada por SPECT. La extensión del área epileptógena (área de la cual pueden surgir las crisis clínicas), no siempre se corresponde con la del área de origen de las crisis. Esto ocurre porque puede haber varias zonas de origen de las crisis con distintos umbrales, y al resear una quirúrgicamente, las descargas provenientes de otro origen con mayor umbral pueden volverse clínicamente evidentes³³. El valor de la electrocorticografía (ECoG) para la localización de la zona de origen de las crisis y así mejorar los resultados quirúrgicos es controvertido. En una serie de pacientes con una lesión temporal tratada con lesionectomía, la tasa de pacientes libres de crisis fue del 19%, y del 93% en los que, además de la lesión, se reseó la zona electrofisiológicamente activa guiada por ECoG, habitualmente el complejo amigdalohipocampal³⁵. Sin embargo, la ECoG podría no ser necesaria para determinar la zona de resección quirúrgica en el caso de lesiones de extratemporales³⁶. Otro estudio también produjo buenos resultados quirúrgicos (un 79% de pacientes libres de crisis) después de la resección del tumor, independientemente de los hallazgos electrofisiológicos³⁷. No hay forma de saber, incluso con la tecnología más moderna, si existe otra zona de origen de las crisis con mayor umbral. Sin embargo, si la zona epileptógena es menor que la del origen de las crisis, sólo con resear parcialmente ésta, el paciente puede quedar libre de crisis³³.

1.4 La lesión epileptógena

Es la lesión radiográfica que causa las crisis epilépticas³⁸. La mejor forma de definir las es la RM. No todas las lesiones vistas en un paciente epiléptico son epileptógenas, así que los hallazgos en las pruebas de imagen deben correlacionarse con la semiología o con el EEG. Esto es también importante en

casos de patología dual. En casos en que dos lesiones estén cerca, la monitorización con electrodos subdurales suele ser eficaz para localizar la lesión responsable³³.

No siempre es precisa la resección completa de la lesión para conseguir un buen resultado clínico, y, en ocasiones, a pesar de la resección completa de la lesión, persisten las crisis³⁷. Cuando la causa de la epilepsia es un tumor, está en pleno debate si es precisa la resección adicional del hipocampo, debido a la alta posibilidad de patología dual¹. Muchas lesiones no son epileptogénicas en sí mismas, pero generan crisis a través de cambios en el tejido circundante, que pueden estar a una distancia significativa de la lesión. Estos cambios son epileptógenos, y no evidentes macroscópicamente. Otra posible causa para esta falta de correlación, es que la sensibilidad de la RM no sea suficiente para detectar los cambios en el tejido, que puede tener un grado de severidad patológica menor. Esto ocurre en muchos casos de displasia cortical y la epilepsia postraumática, en las que sólo la "punta del iceberg" es visible en la RM³³.

1.5 La zona epileptogénica

Es el área cerebral indispensable para la generación de crisis. Puede incluir una zona epileptogénica, que es la zona donde se generan las crisis antes de la resección quirúrgica, y una zona epileptogénica potencial, que es la zona de la que pueden surgir las crisis tras la resección. Por tanto, no se puede saber de antemano la extensión de esta zona y se trata, por tanto, de un concepto teórico³³.

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. Así, el área epileptogénica es una estructura compleja con un área separada que actúa de marcapasos, y áreas de relevo esenciales para producir síntomas³⁹. 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^{33, 40}.

2. CAUSAS DE EPILEPSIA

Para una visión global del proceso de selección de pacientes, debemos tener en cuenta el sustrato patológico de la génesis de la epilepsia.

El foco epileptogénico se localiza, en la mayoría de los pacientes con epilepsia refractaria a fármacos, en las estructuras mesiales del lóbulo temporal, incluyendo el hipocampo y estructuras vecinas, como la amígdala y la corteza entorrinal⁷. En aproximadamente el 70% de los pacientes a los que se les ha llevado a cabo una lobectomía temporal, la lesión quirúrgica es la esclerosis temporal mesial (ETM), y otro 15-20% tiene un tumor de bajo grado, una malformación vascular o una displasia cortical²⁴. Aunque la epilepsia resistente se origina menos frecuentemente en otras áreas cerebrales que en el lóbulo temporal, la patología causante de epilepsia resistente a medicación es la misma.

En niños, la etiología es mucho más variada, y la proporción con ETM es ligeramente menor (50%), mientras que la proporción con displasia es mayor (25%). En una serie quirúrgica de 113 niños publicada por Cossu et al en el 2008, las malformaciones del desarrollo cortical fueron la patología más frecuente (94 casos), seguidas por los tumores (43 casos), ETM (11 casos), encefalitis de Rasmussen (5 casos), angiomas cavernosos en 3 casos y gliosis postinfarto en otros tres. Se encontró patología múltiple en 27 pacientes, siendo lo más frecuente la asociación entre patologías del desarrollo cortical, seguido de la asociación de éstas y tumores, y de ETM con otras⁴¹. En las principales series pediátricas, las displasias corticales suponen un 23-78% de los casos, y los tumores un 17-38%. Los síndromes neurocutáneos, los síndromes hemisféricos, la patología por daño isquémico perinatal, encefalopatías epilépticas, hamartomas hipotalámicos y esclerosis temporal mesial seguirían en orden descendente⁴¹⁻⁴⁵.

Los tumores generalmente son lesiones de baja graduación, gliomas o hamartomas que se mantienen estables durante muchos años. Estos tumores suelen ser homogéneos y estar bien delimitados, y por lo general no captan

contraste ni presentan edema perilesional, como los gangliogliomas y tumores disemбриoblásticos. La resección quirúrgica de estos tumores controla las crisis en el 90% o más de los pacientes con epilepsia médicamente refractaria^{1, 24}.

2.1 Esclerosis del hipocampo

La ETM es la lesión más frecuente en los pacientes intervenidos de epilepsia, independientemente de la edad²⁴(Figura 1). Las características histopatológicas principales son pérdida de neuronas piramidales, dispersión de las células granulares y la gliosis reactiva⁴⁶. Los mecanismos patogénicos subyacentes a esta patología aún no han sido identificados y queda por resolver si la ETM representa la causa o la consecuencia de la epilepsia crónica y farmacorresistente. La mayoría de los pacientes, tienen historia de convulsiones febriles en una edad temprana, y el tratamiento quirúrgico se suele llevarse a cabo en una fase final de la enfermedad, por lo que es difícil analizar su desarrollo secuencial. Hay estudios moleculares recientes que indican la persistencia de células de Cajal-Retzius en especímenes con ETM, lo que apunta a una alteración temprana en el desarrollo. Su asociación con la disminución del umbral de las crisis y el aumento de la susceptibilidad de la pérdida segmentaria de células en el hipocampo durante el largo curso de la enfermedad puede constituir elementos adicionales en la cascada patogénica⁴⁷. Incluso hay datos recientes que indican que incluso las convulsiones febriles benignas pueden producir sutiles cambios a largo plazo en el comportamiento neuronal, tales como la función sináptica alterada⁴⁸.

Las características radiológicas de la ETM en la RM son atrofia hipocampal y un incremento de la señal en T2. Cuando estas anormalidades no son aparentes, pueden medirse los volúmenes hipocampales y los tiempos de relajación en T2¹.

El grado de disminución en el volumen del hipocampo se correlaciona con el grado de pérdida neuronal y astrogliosis. Lo que es más, el lado en el que la RM detecta la esclerosis, se correlaciona con el lado de la anomalía en el EEG en el

90% de los casos. La probabilidad de que el control de las crisis sea excelente tras la resección del hipocampo atrófico es aproximadamente del 80%⁴⁹.

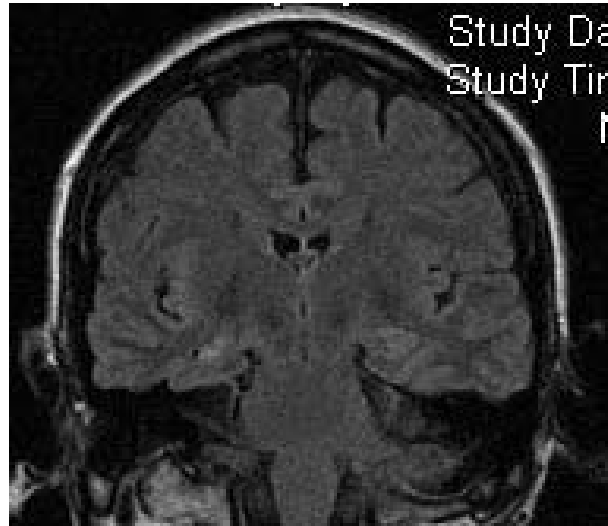


Figura 1: corte coronal T2 Flair que muestra una disminución del volumen e hiperintensidad hipocampal característicos de la esclerosis temporal mesial.

2.2 Displasias corticales

Bajo el término 'displasia cortical' se agrupan un conjunto de trastornos que comparten una patogénesis común. El desarrollo de la corteza cerebral es un proceso complejo con varias fases, lo que justifica que dentro de este término haya lesiones muy diversas. Algunos estudios indican que la patogenia de la displasia puede ser multifactorial, incluyendo mutaciones génicas y lesiones intraútero o perinatales¹.

En un extremo de este espectro, la hemimegacefalia es una malformación rara que afecta a todo el hemisferio. La polimicrogiria, la esquizencefalia y liencefalia son otras formas de displasias corticales caracterizadas por patrones de giro anormal. En la polimicrogiria, hay demasiadas circunvoluciones pequeñas separadas por surcos superficiales. En la esquizencefalia, existen surcos anormales

bordeados por polimicrogiria, mientras que la lisencefalia se caracteriza por la ausencia de circunvoluciones. Además de los patrones de giro anormal, puede haber en la RM alteración de la señal y borramiento de la diferenciación sustancia gris-sustancia blanca. La relación de la lesión anatómica a la zona de epileptogénica es compleja. La anomalía estructural visible no necesariamente contiene la zona epileptogénica, que puede localizarse en la corteza que aparece intacto en la RM. En presencia de displasia cortical focal, la resección de la lesión frecuentemente no conduce a la eliminación total de las crisis, implicando que la zona epileptogénica se extiende más allá de lo que puede ser visualizado con las modalidades de imagen actuales. El mismo principio se aplica a heterotopías subcorticales y periventriculares. Se trata de más formas sutiles de malformaciones del desarrollo cortical, caracterizadas por la presencia anormal de materia gris en la sustancia blanca⁵⁰.

2.3 Tumor neuroepitelial disembrionárico

Se trata de un tumor benigno localizado, relacionado con la aparición de epilepsia en la infancia, aunque se han dado casos de aparición en adultos. Pese a que están clasificados como grado I de la OMS, se han dado casos de transformación maligna, ocasionalmente tras tratamiento radioterápico¹. Estos tumores pueden exhibir epileptogénesis compleja y a menudo multifocal⁵¹. Constituye una entidad de localización preferente, pero no exclusiva en el lóbulo temporal. Se ha clasificado en dos tipos, el simple, que contiene sólo elementos glioneuronales, y el complejo, en el que se añaden estructuras columnares, nódulos gliales y focos de displasia cortical¹. En la RM aparece como una lesión cortical nodular generalmente hipointensa en T1, isointensa o hiperintensa en T2, que se realiza o no después de la administración de gadolinio⁵². Histológicamente es un tumor mixto, glial y neuronal, que asienta en la corteza, pero que afecta por extensión a la sustancia blanca. Los elementos glioneuronales se disponen característicamente en columnas perpendiculares a la superficie cortical¹.

2.4 Ganglioglioma

El ganglioglioma es una neoplasia poco común del sistema nervioso central que se observa con más frecuencia en el lóbulo temporal y es la causa más frecuente de epilepsia refractaria del lóbulo temporal. Sin embargo, dichos tumores no siempre se asocian a epileptogenicidad, por lo que deben descartarse anomalías en el lóbulo temporal anterior ipsilateral y contralateral, y otras lesiones focales. En la RM, presenta isointensidad con la materia gris en T1, sin efecto de masa. Aproximadamente el 60% presentan una lesión cística⁵³. Si el foco epileptogénico está en el lado contralateral al tumor, hay que buscar patología dual a ese nivel, es decir, esclerosis del hipocampo sobreañadida contralateral. Es un tumor que suele mostrar focos de calcificación o cambios quísticos asociados a un polo sólido¹.

2.5 Otros tumores glioneuronales

Otras entidades muy poco frecuentes que pueden cursar con epilepsia de inicio en la infancia son el astrocitoma desmoplásico infantil/ganglioglioma y el tumor papilar glioneuronal. Ambos son tumores de bajo grado (grado 1 de la OMS)¹.

Se han descrito casos aislados de tumores glioneuronales malignos en adultos, alguno de los cuales cursa con historia de epilepsia generalizada. Ello ha llevado a modificar el concepto de tumor glioneuronal recientemente acunado, y a incluirlo en el de gliomas de alto grado con diferenciación neuronal detectable por métodos inmunohistoquímicos. Este grupo de neoplasias está en constante redefinición¹.

2.6 Miscelánea

Diversos tumores gliales y malformaciones vasculares pueden ser causa de epilepsia refractaria por asentarse en proximidad a áreas epileptogénicas. Entre ellos, se encuentran el astrocitoma pilocítico, el astrocitoma difuso, el oligodendroglioma, el xantastrocitoma pleomórfico, el complejo de la esclerosis tuberosa, que incluye el astrocitoma gigantocelular subependimario, y las malformaciones vasculares (cavernomas, etc)¹.

La gliosis postraumática, especialmente en jóvenes, y la postictal, en personas de edad, son también causas reconocidas de epilepsia. La incidencia es de aproximadamente un 25-30% de los traumatismos graves, y la cirugía suele conllevar resultados satisfactorios. La epilepsia postraumática puede originarse a través de varios mecanismos, los cuales pueden coexistir en el mismo paciente. El traumatismo penetrante produce una cicatriz en la corteza que se asocia a crisis en el 50% de los casos, mientras que el trauma no penetrante puede producir contusiones o daño difuso que puede afectar a regiones especialmente vulnerables, como el hipocampo. Las características clínicas y neuropatológicas difieren entre los dos mecanismos⁵⁴. En el caso de la epilepsia postinfarto, al tratarse de personas de edad, el tratamiento quirúrgico no está indicado¹.

3. LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA EVALUACION PREOPERATORIA DE LA EPILEPSIA

La RM desempeña un papel crucial en la evaluación preoperatoria de los pacientes con epilepsia parcial refractaria y, como resultado de los constantes avances de la calidad de imagen, en muchos centros la RM de alta resolución constituye la base para determinar el origen de las crisis. En los pacientes en los que los registros del EEG superficial son insuficientes, las alteraciones observadas en la RM pueden generar hipótesis para la implantación de los electrodos intracraneales⁵⁵.

Dados los avances en RM en las últimas dos décadas, se han sugerido varios protocolos para la evaluación de los pacientes candidatos para cirugía de epilepsia. Las imágenes de RM deben incluir secuencias T1 con adquisición volumétrica que permite una evaluación cuantitativa del volumen del hipocampo, T2 coronales y secuencias de inversión de flujo (FLAIR) para detectar aumento de señal y pérdida de la estructura interna del hipocampo, características que sugieren la presencia de ETM. Los cortes coronales de 1-2 mm son típicos para evaluar el lóbulo temporal, en planos perpendiculares al eje longitudinal de la formación hipocámpica, mientras que los cortes axiales se obtienen si se sospecha epilepsia extratemporal. Las secuencias en eco-gradiente se usan para demostrar calcificaciones, en particular angiomas cavernosos. El uso de gadolinio está indicado si se sospecha un tumor o una lesión inflamatoria⁷. La información derivada de la historia del paciente y el VEEG se usa a menudo en la interpretación de los estudios de imagen y puede modificar el protocolo de RM, por ejemplo para proporcionar cortes finos a través del lóbulo donde se sospeche el origen⁴⁹. Mediante estas técnicas, la RM detecta anomalías en aproximadamente el 70% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal⁴⁹, y en el 55% de los pacientes con epilepsia extratemporal³². Otras lesiones como el cavernoma, el tumor disembrionárico (DNET), el glioma de bajo grado, o la displasia cortical también son evidentes en la RM.

Las lesiones cerebrales que causan epilepsia suelen ser sutiles y por ello frecuentemente necesitan a un especialista para su detección y caracterización. En un estudio realizado por Oertzen et al, en el 2002, se compararon los resultados de la RM estándar informada por radiólogos no especializados en epilepsia, los obtenidos de su interpretación por radiólogos expertos, y los de la interpretación de RM realizadas con un protocolo específico de epilepsia interpretadas por expertos. Las imágenes de RM habían sido tomadas en 123 pacientes, y se correlacionaron con el examen histológico postoperatorio. La sensibilidad de los informes de los "no expertos" para lesiones focales fue del 39%, mientras que la de los radiólogos especializados fue del 50% y la de la RM con protocolo de epilepsia fue del 91%. La RM con protocolo de epilepsia mostró lesiones focales en el 85% de los pacientes que no mostraban anomalías en la RM estándar. Los diagnósticos neuropatológicos fueron correctamente predichos en el 22% de los informes de los radiólogos no expertos, y en un 89% de las RM con protocolos específicos⁵⁶.

A pesar del uso de RM de alta resolución, no se encuentra ninguna anomalía en aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal⁴⁹, y en el 45% de los que tienen epilepsia extratemporal. El uso de la RM de 3 Teslas mejora el rendimiento de la RM en la evaluación prequirúrgica, aunque hay estudios que sugieren que la diferencia puede ser sutil⁵⁷. En un estudio realizado por Knake et al, en el 2005, la revisión de 40 estudios de RM de 3T por especialistas aportó información adicional en el 48% en comparación con la lectura de estudios de 1,5 T y en los pacientes con lesiones conocidas, la RM de 3T definió mejor la lesión en un 33%⁵⁸. En el 37,5%, esta información adicional motivó un cambio en el manejo clínico. En el subgrupo de pacientes en los que la RM de 1.5T se había interpretado como normal, la RM resultó en la detección de una nueva lesión en el 65%⁵⁸. La atrofia del hipocampo documentada por análisis volumétrico muestra lateralización del foco epiléptico en un el 93% de los casos, consistente con los resultados del EEG²³.

3.1 Espectroscopia

La espectroscopia es una técnica de RM avanzada que proporciona un medio no invasivo de detección y cuantificación de ciertos compuestos químicos de interés en determinadas regiones del cerebro. El N-acetilaspartato, que se encuentra exclusivamente en las neuronas y los procesos neuronales, la creatina y la colina, son marcadores de tejido glial y neuronal, y pueden detectarse mediante la espectroscopia. Dado que ciertos procesos presentan una pérdida neuronal con diversos grados de gliosis, es posible que la espectroscopia detecte anomalías no evidentes en la RM. Los resultados a menudo son bilaterales y no está claro si aportan o no valor a las técnicas de neuroimagen funcional y estructural estándar^{49, 59}.

3.2 Difusión y perfusión

Los recientes avances en la tecnología de la RM han permitido la aparición de técnicas no invasivas que pueden ser aplicadas a la selección de pacientes para cirugía. La obtención de imágenes que analizan la perfusión tras la administración de contraste permite la obtención de mapas cerebrales del flujo sanguíneo cerebral relativo. Este se reduce interictalmente en el lóbulo epileptogénico en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. La RM de difusión mide de forma no invasiva la difusión de agua en el cerebro, y proporciona información anatómica sobre el estado físico del tejido. En el tejido sano, la difusión de agua está restringida por las membranas celulares. Los cambios funcionales y estructurales relacionados con las convulsiones repetidas focales afectan a la difusión de agua del cerebro, y por lo tanto, la RM de difusión aporta información para definir el foco de las crisis⁴⁹. La medida de la difusión solo precisa un tiempo adicional de análisis breve, haciendo que su adición a un protocolo de epilepsia de rutina sea factible. Sin embargo, las alteraciones en la difusión no necesariamente son apreciadas en la inspección visual y con frecuencia requieren un procesamiento posterior. Como con otras modalidades de tratamiento de imágenes, la mayoría de los datos publicados se refieren a pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

Durante la crisis, o en el periodo inmediatamente postictal, la formación hipocámpica ipsilateral a la zona de epileptogénica puede mostrar disminución en la difusión, probablemente reflejando edema citotóxico. En el periodo interictal, la difusión temporal mesial puede aumentar. Estos cambios pueden representar alteraciones en la histoarquitectura de las estructuras mesiales²³.

En la materia blanca, la difusión de agua suele ser altamente anisotrópica y esto se utiliza en la reconstrucción de las vías de materia blanca utilizando tractografía. Esta técnica puede ser útil en la exploración de conectividad funcional de una determinada área cortical, así como en la descripción de la relación espacial de una lesión y extensiones de importante sustancia blanca. Esta información puede ayudar a la planificación de la cirugía de epilepsia resectiva con el fin de reducir la morbilidad²³.

4. OTRAS EVALUACIONES DIAGNOSTICAS PREOPERATORIAS EN LA CIRUGIA EPILEPSIA

Para conseguir buenos resultados postoperatorios es fundamental que se efectúe una localización exacta de la zona epileptógena con la evaluación preoperatoria apropiada y la garantía de que es poco probable que la cirugía resulte en morbilidad significativa. La evaluación preoperatoria conlleva una serie de investigaciones, incluyendo historia clínica detallada, EEG interictal, VEEG, RM, evaluación neuropsicológica y neuropsiquiátrica y, en algunos casos, test de Wada, tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía por emisión de fotones (SPECT) y magnetoencefalografía. Cada prueba proporciona información valiosa sobre el origen de las crisis y la idoneidad para la cirugía. El valor de estas pruebas individualmente y en combinación sigue estando indeterminado⁴⁹.

4.1 Tomografía axial computerizada (TC)

El papel de la TC es muy limitado dada la sensibilidad y especificidad de la RM para casi todos los sustratos patológicos encontrados en los pacientes. La TC es la evaluación de elección en las urgencias, y en aquellos pacientes que presentan alguna contraindicación para la RM. Es más útil en la detección de calcio, lo que puede ser útil en algunas patologías como los oligodendrogliomas o la esclerosis tuberosa. Tras la implantación de electrodos subdurales, algunos centros usan la TC para localizar su posición mediante fusión con la previa RM⁶⁰.

4.2 Video EEG

A pesar de los avances en neuroimagen, la monitorización mediante video-EEG sigue siendo importante en la evaluación preoperatoria de la cirugía del lóbulo temporal. Se ha sugerido que no es necesario un VEEG ictal si existen descargas interictales unilaterales consistentes con origen en el lóbulo temporal anterior en el EEG. La actividad crítica registrada en el lóbulo temporal es

típicamente rítmica con ondas theta a 5 Hz, y ritmo delta post-ictal lateralizado, que es altamente predictivo de la localización del foco^{49, 61-64}.

El uso de electrodos esfenoidales sigue siendo polémico. Aunque la mayoría de las series indican que incrementa las probabilidades de localización del origen de las crisis de origen temporal anterior, y en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes aporta datos no disponibles por el EEG de superficie^{65, 66}, otros autores indican que aportan escasa información sobre la obtenida en el VEEG⁴⁹. La implantación de electrodos intracraneales se realiza si los registros de superficie son discordantes, la RM no muestra ninguna anomalía potencialmente epileptogénica, o la corteza elocuente está cercana a la zona que se presupone origen de las crisis⁴⁹. Los resultados de los registros intracraneales tienen un valor pronóstico menor, pero esto en parte es debido a son implantados en aquellos pacientes que no cumplen claramente los criterios para ser buenos candidatos quirúrgicos, y pueden tener zonas epileptogénicas menos fácilmente identificables²³. En un estudio publicado por Engel, en el 1996, se analizaron los factores pronósticos en un grupo de pacientes con epilepsia refractaria. La necesidad de monitorización intracraneal se asoció a peor pronóstico, al igual que la presencia de descargas postoperatorias. Las crisis febriles, la RM anormal, la ETM y la resección quirúrgica extensa fueron los indicadores pronósticos más importantes para la remisión de las crisis tras la cirugía de epilepsia. Los defectos de la migración neuronal, las infecciones del sistema nervioso central, las lesiones vasculares, y el lado de resección no afectaron al pronóstico^{23, 67}. Así, menos de un 50% de los pacientes que precisaron monitorización intracraneal quedan libres de crisis postoperatorias^{23, 68, 69}.

4.3 Tomografía por emisión de positrones (PET)

En la mayoría de los pacientes con atrofia hipocampal en la RM, la PET revela hipometabolismo ipsilateral temporal⁷⁰. El hipometabolismo temporal contralateral o bilateral sugiere patología temporal bilateral y, posiblemente, un pronóstico más pobre tras de la cirugía del lóbulo temporal. No obstante, esto está

aún sujeto a controversia. En una serie publicada por Hajek et al, incluyendo 20 pacientes, no hubo ninguna clara correlación entre el grado de hipometabolismo y la ubicación del foco epileptogénico definido por el EEG. El patrón metabólico, sin embargo, difirió entre los grupos de pacientes y permitió una discriminación entre los pacientes con ETM y las crisis temporales laterales. Recientemente, se ha publicado un estudio que sugiere que el patrón de hipometabolismo temporal mediante PET es predictivo de crisis postoperatorias a los dos años de la cirugía^{49, 71}.

4.4 Tomografía por emisión de fotón único (SPECT)

La SPECT es útil para localizar el origen de las crisis, especialmente en los pacientes en quienes el EEG ictal no es concluyente⁷². Si se realiza la SPECT dentro de los 30 segundos tras el inicio de la crisis, la hiperperfusión en el lugar de origen, permite su localización en más del 90% de los pacientes, con muy pocos falsos positivos⁴⁹. En un estudio que analizaba los cambios regionales en la perfusión cerebral mediante SPECT, en 40 pacientes con epilepsia del lóbulo de temporal, todos mostraron hiperperfusión del lóbulo temporal epileptogénico. En la práctica clínica, la SPECT ictal es una ayuda muy precisa en la lateralización de focos del lóbulo temporal, además de proporcionar un nuevo método para investigar la fisiopatología de los signos clínicos de las convulsiones focales⁷³.

4.5 Magnetoencefalografía (MEG)

La MEG es una prueba de neuroimagen no invasiva, que usa "SQUIDS", del inglés "superconducting quantum interference devices", y bobinas de detección múltiples, para amplificar los pequeños campos magnéticos generados por la actividad neuronal intracelular. Su uso aún no está muy difundido, aunque parece ser una herramienta prometedora en la evaluación preoperatoria de los pacientes neuroquirúrgicos, en el mapeo de la corteza elocuente, así como en la identificación del origen de las crisis en pacientes epilépticos^{64, 74, 75}.

En el manejo de la epilepsia, la MEG aporta ciertas ventajas respecto a las pruebas diagnósticas ya establecidas⁷⁶. Requiere un área más pequeña de actividad cortical sincronizada que el EEG para detectar una espiga epiléptica⁷⁷. Su resolución espacial es de pocos milímetros, lo que está en el rango del registro de electrodos subdurales, aunque es inferior al de la RM; la resolución temporal es de miliegiundos, aproximadamente similar a la que se consigue con electrodos subdurales o de superficie⁷⁸. En pacientes intervenidos, el campo magnético no se interfiere por la conductividad del tejido y puede detectar señales a pesar de la existencia de defectos craneales o colecciones de LCR. Los sistemas de MEG no están en contacto con los pacientes, lo cual ahorra tiempo y preparación, y evita la aplicación de geles de contacto que pueden dar lugar a alergias e irritación cutánea⁷⁹⁻⁸¹. A pesar de estas ventajas, aún no se dispone de evidencia de su valor respecto a otras pruebas ya establecidas.

4.6 Evaluación neuropsicológica

Proporciona información acerca de la integridad funcional del área que comprende el foco epileptogénico y el resto de las estructuras cerebrales. Esta información puede utilizarse para ayudar a localizar y lateralizar el foco y evaluar el riesgo postoperatorio de pérdida de memoria. Una evaluación neuropsicológica que muestre déficit de memoria verbal sugiere patología en el hipocampo dominante, habitualmente el izquierdo, mientras que con patología en el hipocampo derecho, la correlación con el rendimiento en tareas de memoria no verbal no es tan significativa. Los estudios han demostrado correlación entre los déficits neuropsicológicos y el volumen del hipocampo izquierdo. Kilpatric et al, en 1997, publicaron un estudio que medía la relación entre la atrofia del hipocampo en la RM volumétrica, y la gravedad de los déficits de memoria, en 25 pacientes con epilepsia por ETM. La correlación fue estadísticamente significativa con la gravedad de los déficits de memoria verbal y el retraso en la recuperación de datos. No hubo ninguna asociación entre grado de atrofia del hipocampo derecho y las pruebas de memoria. La atrofia difusa del hipocampo izquierdo se asoció con déficits más graves en la memoria verbal que la atrofia anterior⁸².

Las medidas del volumen hipocampal se correlacionan con el grado de pérdida de células del hipocampo, sugiriendo una fuerte asociación entre los déficits neuropsicológicos y el grado de ETM. El volumen del hipocampo preoperatorio también es importante para predecir la función de la memoria postoperatoria, ya que la eliminación de un hipocampo relativamente normal es más probable que se asocie con deterioro de memoria postoperatoria. De igual modo, la memoria normal en la evaluación preoperatoria neuropsicológica plantea la posibilidad de que ese hipocampo no sea patológico y por tanto no sea la causa de las crisis. Una de las principales preocupaciones en la cirugía del lóbulo temporal se relaciona con el riesgo de la amnesia postoperatoria. Los pacientes en quienes la evaluación neuropsicológica indica tanto déficit de memoria verbal y no verbal, o deficiencias contralaterales al lado propuesto de la cirugía, deben someterse a una prueba de amictal intracarotideo (prueba de Wada) para garantizar que el lóbulo temporal contralateral puede mantener adecuadamente la función de memoria postoperatoria^{49, 83}.

4.7 Evaluación psiquiátrica

La cronicidad y la gravedad de la epilepsia, así como la presencia de focos en el lóbulo temporal, parecen correlacionarse con la aparición de enfermedades psiquiátricas. Parece que la psicosis episódica podría disminuir cuando los pacientes quedan libres de crisis tras la cirugía, y que la psicosis crónica no se modifica postoperatoriamente. Se han dado casos de un mal ajuste a los cambios vitales que supone la curación de la epilepsia, y aparición de patología no existente previamente. También, aunque hay pocas enfermedades que sean contraindicaciones absolutas para la cirugía, debe asegurarse que el paciente entiende el procedimiento y alberga las expectativas adecuadas⁴⁹. Por tanto, se requiere una evaluación psiquiátrica pre y postoperatoria en todos los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía para epilepsia resistente^{84, 85}.

5. PRONÓSTICO POSTOPERATORIO EN LA EPILEPSIA LESIONAL/SIN LESIÓN EN LA RM

A mediados de los años 50, Penfield postuló que la presencia de una lesión en la muestra patológica auguraba un pronóstico favorable a los pacientes sometidos a resecciones por epilepsia intratable⁸⁶. Más tarde, Bengzon et al demostraron que una proporción alta de pacientes con lesiones tenía un pronóstico satisfactorio⁸⁷; la baja posibilidad de éxito en pacientes con epilepsia no lesional podría estar asociada con un origen de las crisis multifocal, fallo del EEG para identificar el área epileptogénica, y la presencia de generadores de crisis subcorticales⁸⁸⁻⁹¹. Sin embargo, con los años, el pronóstico de los pacientes con epilepsia sin lesión han variado, y los resultados de los distintos estudios que abordan este tema son controvertidos^{92, 93}. Las publicaciones que analizan el papel relativo de la RM en la selección de pacientes para cirugía de la epilepsia, en su mayor parte, son series de casos, principalmente de cirugía temporal⁸⁸⁻⁹¹.

Ya desde hace varias décadas, han surgido trabajos intentando dilucidar los factores pronósticos en la cirugía de los distintos tipos de epilepsia, y la presencia de lesión aparece como una constante de influencia variable. Entre las primeras series, destaca la de Duncan et al, publicada en 1987, que incluía 58 pacientes intervenidos mediante lobectomía temporal para la epilepsia resistente. Los autores observaron que los pacientes que tenían una lesión bien definida en la RM, y que había sido completamente resecada, presentaban mejor pronóstico. También, la presencia de auras con sensación epigástrica ascendente, aumentaba las probabilidades de quedar libres de crisis tras la cirugía, en comparación con otras formas de crisis parciales simples⁹⁴.

Un estudio prospectivo ciego, en 1994, incluyó 51 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal evaluados con RM de alta resolución, para establecer la relación entre el pronóstico y la presencia de atrofia y alteración de la señal del hipocampo. La prevalencia de estos cambios en la RM fue del 61% de los pacientes. En este estudio, los pacientes con anomalías en la RM quedaron libres

de crisis con más frecuencia que los pacientes con RM normal (96% frente al 50%). La atrofia y alteración de la señal del hipocampo ipsilateral se asociaron independientemente a mejor pronóstico⁹⁵.

Más específicamente, la presencia de un tumor como etiología de las crisis, se han asociado mejor pronóstico quirúrgico. Smith et al, en el 1997, realizaron resección de cincuenta y tres focos epileptógenos en el lóbulo temporal, de los cuales incluyeron 49 en su estudio, ya que presentaban un seguimiento adecuado. El 29% de los casos que no presentaban lesión en la RM y el 66% de los casos con lesión, quedaron libres de crisis al año de la cirugía. El 80% de los pacientes con tumores como etiología de las crisis, quedaron libres de crisis, frente a un 59% de los casos no tumorales. El 75% de los casos de lobectomías temporales laterales, y el 15% de las resecciones mesiales quedaron libres de crisis. Entre los pacientes que no tuvieron un control inicial completo de las crisis, pero en los que éstas quedaron reducidas en más de un 90%, un 15% quedaron libres de crisis a los 2 años. Ningún caso con reducción de crisis menor del 90% al año de la cirugía, mostró mejoría a largo plazo.

Es importante tener en cuenta, a la hora de analizar los resultados, que los factores pronósticos parecen ser diferentes según se trate de cirugía temporal, o extratemporal. Las series que agrupan un número suficiente de pacientes para el análisis diferencial de ambos tipos de epilepsia son escasas. Gashlan et al, en 1999, analizaron los factores pronósticos en un grupo de pacientes pediátricos sometidos a resecciones tanto temporales como extratemporales. Las variables que analizaron incluyeron la edad a la primera crisis convulsiva, la edad en el momento de la cirugía, la duración preoperatoria de las crisis, el tipo de epilepsia, el sexo, los antecedentes familiares, la etiología, el nivel de inteligencia, el registro electroencefalográfico, las pruebas de imagen y el área de resección quirúrgica. Sesenta y cuatro pacientes cumplieron los criterios de inclusión en esa revisión. Los únicos factores que encontraron relacionados con el pronóstico fueron la inteligencia normal y la presencia de un tumor como etiología de la epilepsia, en aquellos pacientes en los que se había llevado a cabo una resección temporal;

ninguna variable tuvo correlación positiva con el resultado en el grupo extratemporal⁹⁶.

Restringiéndose a lobectomía temporal anterior, Radhakrishnan, et al, en 1998, identificaron la atrofia hipocampal unilateral como uno de los factores perioperatorios predictivos más importantes. Para ello estudiaron a 175 pacientes con al menos 2 años de seguimiento postquirúrgico. Además de la atrofia hipocampal, encontraron asociación entre buen pronóstico quirúrgico y las descargas epileptiformes interictales concordantes, la ausencia de descargas epileptiformes interictales en los primeros 3 meses tras la cirugía, el control completo de las crisis y tener convulsiones no incapacitantes en aquellos que no quedaron libres de crisis⁹⁷. Resultados similares fueron presentados por Stavem et al, en el 2004, en el mismo tipo de cirugía. Esta vez en 63 pacientes adultos y, como predictores potenciales, se incluyeron las siguientes variables: sexo, la edad en la operación, la edad a la que se iniciaron las crisis, la duración de la epilepsia, etiología, la presencia de crisis generalizadas, frecuencia de las crisis, cociente de inteligencia, resultados de la EEG ictal, RM, SPECT, lado de la resección y si se efectuó resección completa. Cerca del 44% de los pacientes quedaron libres de crisis (Engel clase I) 2 años después de la cirugía. En el análisis multivariante, la atrofia en el lóbulo temporal, la presencia de un angioma, tumor o esclerosis temporal mesial en RM y el alcance de la resección del hipocampo (más de 1 cm) se asociaron a resultados favorables⁹⁸.

Más complejo es el análisis realizado por Paolicchi et al, en su serie de 75 niños con epilepsia parcial médicamente intratable. En ella, no encontraron relación entre la presencia de lesión en la RM y el resultado favorable postquirúrgico. Los autores trataron de determinar la correlación entre variables pre y postoperatorias, en el pronóstico de las crisis tras resecciones focales. Hicieron un análisis retrospectivo en el que el resultado, medido por la frecuencia de las crisis postoperatorias, fue analizado como una función de la edad al comienzo de las crisis, la duración de la epilepsia, la presencia de deterioro cognitivo, el lóbulo de origen, la presencia de una lesión, el resultado del análisis

de la anatomía patológica y la exhaustividad de la resección. El grado de resección fue definido en base a la resección de la totalidad de la lesión estructural, así como de la región que mostraba anomalías prominentes interictales e ictales en el EEG intracraneal. El 77% de los pacientes tuvo buenos resultados (clase I o II de Engel), y el 59% quedaron libres de crisis. La presencia de lesión en el área de la resección y el diagnóstico patológico no fueron predictores significativos del resultado excepto en aquellos pacientes sometidos a resección multilobar, en la que en general el resultado era relativamente pobre (44% de los pacientes en clase 3 o 4 de Engel, con sólo un 22% libres de crisis). La exhaustividad de la resección fue el único factor predictor de buen resultado quirúrgico, con un 92% de los pacientes a los que se practicó una resección completa de la zona epileptógena libres de crisis, en comparación con el 50% de pacientes que tuvieron una resección incompleta⁹⁹.

La edad puede ser muy importante en el pronóstico de los pacientes, que puede interferir en pronóstico de los pacientes con o sin lesión, ya que la etiología es más heterogénea que en adultos. También en niños, en estudio prospectivo, Spencer et al, examinaron la probabilidad de entrar en remisión completa de las crisis a los 2 años y el riesgo de recaída posterior en 396 niños menores de 12 años, respecto al tipo de cirugía, de crisis, variables clínicas y demográficas y los resultados de estudios de localización de las crisis. En esta serie, el 66% experimentaron y quedaron libres de crisis a los dos años, sin que hubiera diferencias significativas entre la resección temporal medial (68%) y neocortical (50%). Sólo la ausencia de crisis generalizadas tónico-clónicas y la presencia de atrofia del hipocampo fueron factores significativamente asociados con remisión completa, en el grupo de resección temporal medial. En cincuenta y cinco pacientes las crisis recurrieron tras la remisión de 2 años, sin diferencias significativas entre la resección temporal medial (25%) y neocortical (19%)⁴⁹.

Entre las series más modernas, las diferencias entre los pacientes con lesión en la RM y los que tienen una RM normal, parecen ser menores, posiblemente, por una mayor eficacia en la localización del foco epileptógeno en

aquellos con RM normal, por la aparición de nuevas herramientas diagnósticas. Uno de los estudios que incluyeron un número más elevado de pacientes fue el de McIntosh et al, del 2004. En una muestra de 325 pacientes, analizaron los posibles factores de riesgo de recurrencia de las crisis tras la lobectomía temporal, con un seguimiento medio de 9,6 años. El 55,3% de los pacientes quedaron libres de crisis a los dos años; a los 5 años, el 47,7%; y el 41% a los 10 años tras la cirugía. Los pacientes con RM anormal (con lesiones y esclerosis del hipocampo), tenían una probabilidad significativamente mayor de quedar libres de crisis, que los pacientes sin anormalidad obvia. Este último grupo tuvo un patrón de recurrencia similar al de los pacientes con lesiones fuera del área de escisión. Respecto a otros factores, sólo la presencia de convulsiones secundariamente generalizadas preoperatorias tuvo una asociación significativa con posibilidades de recurrencia. Las convulsiones preoperatorias generalizadas ocasionales, la duración de la epilepsia preoperatoria, la edad de la aparición de convulsiones y la edad en la cirugía no tuvieron un efecto significativo sobre el resultado. Los pacientes que estaban libres de crisis a los dos años tras la cirugía, tenían un 74% de posibilidades de recurrencia tardía de las crisis que no se asociaron a los factores de riesgo identificados. Específicamente, los pacientes con esclerosis del hipocampo no tenían un riesgo mayor. Sorprendentemente, el cese completo de los fármacos antiepilépticos después de dos años sin crisis, no se asoció a un mayor riesgo de recurrencia de crisis⁹⁹.

Queda por analizar si la presencia de lesión radiológica influye en los resultados de una reintervención en los pacientes en los que las crisis han recurrido. Wyler et al, encontraron que el éxito de la reintervención estaba influido por la presencia de lesiones en la RM que habían sido resecaadas inicialmente de forma incompleta; quienes fueron evaluados inicialmente con monitorización invasiva; y a los que se les realizó una resección más amplia de la región inicialmente intervenida, en lugar de una región cortical diferente⁹⁰. Salanova et al. hicieron una comparación de los pacientes libres de crisis con los que habían quedado en clase de Engel III y IV, en una serie de 262 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Los pacientes con crisis recurrentes tras la cirugía, tenían

menos probabilidades de tener un historia de crisis febriles e imágenes anormales en la RM y más probabilidades de tener historia de trauma craneal, la encefalitis y la localización temporal posterior, sugiriendo grandes zonas epileptogénicas. Tras una subsecuente reintervención, el 57% quedaron libres de crisis. Los predictores de un buen resultado quirúrgico, nuevamente, fueron las anormalidades en las pruebas de imagen y la localización temporal anterior del foco epileptógeno⁹¹.

Por último, hay una minoría de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal sin lesión en la RM, con crisis clínicas temporales y bien lateralizadas en el EEG, que algunos autores han planteado como una entidad distinta. Muchos de estos pacientes tendrán hipometabolismo concordante en el PET. La base fisiopatológica de este último grupo permanece sin resolver. Carne et al, en el 2004, revisaron 30 pacientes con estas características y las compararon con otros 30 pacientes con EEG bien lateralizado y esclerosis hipocampal en la RM. Los dos grupos tenían un alto grado de lateralización concordante en el PET (26 de 30 con epilepsias in lesión versus 27 de 27 en los que tenían RM positiva). Los pacientes con RM negativa tenían un hipometabolismo más difuso, historia de crisis febriles con menor frecuencia, y más comúnmente ritmos delta en el EEG ictal, y menos frecuentemente evidencia histopatológica de esclerosis mesial. No hubo diferencias en el pronóstico a pesar de que la mitad de los que tenían RM negativa tuvieron una resección hipocampal más conservadora. Los autores concluyeron que la epilepsia temporal con PET positivo y RM negativa podría constituir un síndrome distinto, con una base fisiopatológica implicando el neocórtex temporal lateral más que estructuras mesiales⁹³.

La dificultad para establecer comparaciones entre series impide obtener evidencia significativa respecto a los factores pronósticos de la cirugía de la epilepsia. Son problemas frecuentes las distintas clasificaciones de las crisis, el pequeño número de pacientes analizados, y los periodos de seguimiento reducidos son problemas frecuentes en la mayoría de los estudios. Pastor et al, trataron de analizar la cuestión desde una perspectiva distinta. Consideraron el papel relativo de cada prueba diagnóstica en la evaluación preoperatoria de los pacientes

epilépticos en 73 pacientes tratados quirúrgicamente para epilepsia del lóbulo temporal. Encontraron la siguiente probabilidad de obtener un Engel I tras en relación con las distintas exploraciones: 0,983 tras un vEEG positivo; 0,414 tras RM positiva; 0,285 y 0,209 tras EEG y SPECT, respectivamente. Por tanto, para la RM, esta probabilidad está por debajo del 50%¹⁵.

Finalmente, se ha realizado un meta-análisis de los estudios que recogen el pronóstico quirúrgico de los pacientes con y sin lesión visible en la RM preoperatoria. Se incluyeron las publicaciones existentes con más de 5 pacientes intervenidos de epilepsia mediante resección del foco epileptógeno, seguimientos mayores de 1 año, resultados cuantitativos respecto a la frecuencia de las crisis, descripción de la técnica quirúrgica, y que presentaran los resultados quirúrgicos de los pacientes con epilepsia lesional y sin lesión en la misma serie, para permitir comparaciones. Con estos requisitos, se han analizado finalmente 40 estudios en el análisis con más de 2860 pacientes con epilepsia con lesión y 697 con epilepsia no lesional. Los estudios seleccionados son controlados y homogéneos, lo que permite datos fiables. La prevalencia de pacientes con epilepsia no lesional fue del 26%, pero significativamente mayor en los que tenían epilepsia extratemporal (45%), o los que no hacían distinción (24%). La prevalencia también varió según el método usado para definir la epilepsia no lesional. Fue mayor en los casos definidos por RM que por histopatología (16%). Por último, la prevalencia fue mayor en niños (31%) que en adultos (21%). Respecto a la cirugía del lóbulo temporal, en los estudios usando histopatología para definir la presencia de una lesión, la proporción de pacientes libres de crisis fue del 46% en epilepsia no lesional, y del 70% en epilepsia lesional, mientras que en los estudios usando la RM para definir la presencia de lesión, la proporción de pacientes libres de crisis fue del 51% en epilepsia para aquellos sin lesión, y del 75% en la epilepsia lesional³². En epilepsia extratemporal, la proporción de pacientes libres de crisis fue del 35% en epilepsia no lesional, y del 60% en la lesional. En los artículos específicos de cirugía en niños, agrupando los resultados de la cirugía temporal y extratemporal, la proporción de pacientes libres de crisis fue del 45% en pacientes sin lesión en la RM, y del 74% en la lesional. En la cirugía en pacientes adultos, la

proporción fue del 36% y 72%, respectivamente³². En aquellos pacientes con epilepsia temporal, las posibilidades de quedar libres de crisis fueron 2,63 veces más altas si tenían una lesión en RM que si no la tenían, y en aquellos con cirugía extratemporal, 2.5 veces mayor en los que tenían lesión. Esto supone un riesgo relativo de 1.4, lo que significa que los pacientes con epilepsia lesional tienen un 40% más de probabilidades de quedar libres de crisis tras la cirugía de la epilepsia que aquellos con lesiones no identificables. No hubo diferencias estadísticamente significativas en proporción de pacientes libres de crisis entre las distintas categorías topográficas (temporal versus no temporal), y edad. Hubo tendencias no significativas que mostraron que los niños y los pacientes con crisis extratemporales tenían más probabilidades de ser operados sin lesión significativa en la RM. La tasa de pacientes libres de crisis fue comparable a otros meta-análisis que exploraban el pronóstico quirúrgico de la epilepsia temporal^{100, 101}.

Hemos visto que los resultados varían, por tanto, según el tipo de epilepsia, edad de los pacientes, metodología diagnóstico-terapéutica y periodo de realización. No existe evidencia clara de actuación basada en claros resultados quirúrgicos. La influencia de la presencia de una lesión estructural en la RM de los candidatos a cirugía de la epilepsia, en el pronóstico, permanece indeterminada.

HIPÓTESIS

La clasificación usual de la RM en la evaluación prequirúrgica de los pacientes candidatos a la cirugía de la epilepsia, en RM sin alteraciones y RM patológica o lesional, adolece de un inadecuado poder predictivo y subóptima correlación con los resultados postquirúrgicos de los pacientes. Las conclusiones contradictorias respecto al papel de la RM en la selección de candidatos quirúrgicos se podría deber, en parte, a una inadecuada interpretación de los datos obtenidos en la clasificación de los pacientes.

La nueva clasificación de los hallazgos de RM en tres grupos: RM normal, RM con lesión quirúrgica, y RM con lesión orientativa, establece una correlación con los resultados postquirúrgicos más adecuada y de poder predictivo positivo más significativo.

La clasificación propuesta es adecuada para el planteamiento quirúrgico de los pacientes con epilepsia resistente, y se correlaciona con un distinto pronóstico postquirúrgico, según la epilepsia sea temporal o extratemporal.

La resolución de las técnicas de imagen de RM es fundamental para la adecuada valoración prequirúrgica de los candidatos a la cirugía de la epilepsia.

OBJETIVOS

1. Proponer una nueva clasificación de los resultados de la RM, y estudiar su papel en la selección de candidatos a la cirugía de la epilepsia resistente, según los siguientes subgrupos:

- pacientes con RM normal
- pacientes con RM con hallazgos sugerentes de lesión quirúrgica
- pacientes con RM con lesión orientativa

2. Establecer su distinto papel pronóstico, según se trate de cirugía temporal o extratemporal.

3. Establecer la importancia de la resolución de la RM, en la evaluación del paciente prequirúrgico con epilepsia resistente a la medicación.

4. Establecer la correlación de la clasificación de la RM, con el resultado anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

5. Analizar la correlación del diagnóstico anatomopatológico, con el pronóstico de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio abierto, retrospectivo y observacional realizado en el Hospital Universitario "La Princesa" de Madrid. Este hospital es el centro de referencia para una población de aproximadamente 900.000 habitantes correspondiente al Área Sanitaria número 3 del IMSALUD de Madrid, y Corredor del Henares. Además de su población de referencia, los pacientes son derivados desde todas las provincias del territorio nacional para valoración en nuestro CSUR (Centros, Servicios y Unidades de Referencia) de Epilepsia.

2. PACIENTES

2.1 Sujetos de estudio

Pacientes con epilepsia resistente a tratamiento médico, que han sido evaluados en la Unidad de Epilepsia del Hospital Universitario La Princesa de Madrid entre los años 1990 y 2010.

2.2 Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de epilepsia, con mal control de sus crisis que cumplen criterio de farmacorresistencia. Aunque el diagnóstico de farmacorresistencia es personalizado¹⁰², se han considerado resistentes aquellos pacientes en los que la epilepsia no se controla con dos antiepilépticos de primera línea en monoterapia, dos antiepilépticos en monoterapia o uno en monoterapia y otro en asociación¹⁰³. Las crisis deben invalidantes y deben afectar de forma significativa, por su frecuencia y características, a la calidad de vida de los pacientes.

2. Valorados por la Unidad Multidisciplinar de Epilepsia del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, y estimados candidatos a cirugía resectiva como tratamiento de sus crisis resistentes a medicación.

3. Se consideraron los pacientes que se intervinieron por vez primera en nuestro centro, incluyendo aquellos que habían sido intervenidos previamente en otras instituciones.

2.3 Criterios de exclusión

1. Aquellos pacientes de los que no se dispuso de información completa de su historia clínica, resultados de RM, o cuyo seguimiento fue menor de dos años.

2. De los pacientes que fueron reintervenidos en una segunda ocasión, fueron analizados los hallazgos diagnósticos y resultados terapéuticos de la primera intervención. Los datos del seguimiento tras la segunda o posteriores cirugías fueron excluidos del análisis.

3. METODOLOGÍA

3.1 Protocolo del estudio

Se evaluaron las historias clínicas, pruebas de imagen y seguimiento postoperatorio de todos los pacientes valorados en la Unidad de Cirugía de Epilepsia del Hospital Universitario La Princesa, entre los años 1990 y 2010, y se seleccionaron aquellos que reunían los criterios de inclusión. Tras una revisión exhaustiva de los datos disponibles de los pacientes, se retiraron del análisis aquellos que presentaban alguno de los criterios de exclusión.

En la valoración prequirúrgica, a todos los pacientes se les realizó un EEG, VEEG, RM, SPECT o PET, una evaluación neuropsicológica y psiquiátrica. En algunos casos, los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente para la implantación de electrodos de foramen oval, electrodos profundos o subdurales, y se realizó un VEEG. Algunos pacientes fueron evaluados adicionalmente mediante MEG.

La RM se realizó de acuerdo a un protocolo especial de epilepsia, consistente en la obtención de imágenes:

- 3D-GE en T1, con cortes de 1 mm y vóxel isotrópico. Plano axial, coronal y sagital.
- Cortes axiales EPI-GE o GE, oblicuos, en la dirección del hipocampo, de todo el cerebro, con 4-5 mm de espesor e intervalo de 1 mm. Matriz de 256 x 192 en FOV de 240 mm
- Cortes coronales T2, oblicuos perpendiculares al hipocampo, de 3 mm de espesor y 0-0,3 mm de intervalo. Matriz de 512 x 512 en FOV de 22-24, abarcando todo el cerebro.
- Cortes coronales FLAIR, en la misma localización que los T2, con matriz de 256 x 192 en FOV de 22-24.

Si la clínica no era típica de epilepsia temporal, se añadieron cortes axiales con técnica FLAIR y datos similares a la adquisición coronal. Cuando hay datos de epilepsia extratemporal, se añadieron además cortes axiales T2.

3.2 Variables

Se determinaron las siguientes variables:

3.2.1 Radiológicas

Los resultados de la RM fueron clasificados en 3 grupos, de acuerdo al informe validado por el neurorradiólogo correspondiente:

Grupo 0, RM normal: correspondientes a RM sin hallazgos patológicos, con alteraciones inespecíficas no significativas, variaciones anatómicas o hallazgos incidentales no relacionados con el proceso actual.

Grupo 1, lesión quirúrgica: hallazgos correspondientes a lesiones ocupantes de espacio en relación anatómica con el foco epileptógeno, cavernomas o tumores de bajo grado.

Grupo 2, lesión orientativa: hallazgos sugestivos de esclerosis mesial temporal, displasias, atrofia o malformaciones cerebrales en relación con la epilepsia.

3.2.2 Resultados postoperatorios

Los resultados clínicos de los pacientes tras la cirugía se clasificaron de acuerdo a la Escala de Engel ¹⁰⁴:

Grado I: libre de crisis incapacitantes

- Completamente libre de crisis después de la cirugía (a).
- Crisis parciales simples no incapacitantes sólo después de la cirugía.
- Algunas crisis incapacitantes después de la cirugía pero libre de crisis al menos por dos años.
- Convulsiones generalizadas sólo a la supresión de las drogas antiepilépticas.

Grado II: (raras crisis incapacitantes).

- Inicialmente libres de crisis pero ahora raras.
- Raras crisis incapacitantes después de la cirugía.
- Crisis incapacitantes ahora pero dos años libres de ellas.
- Sólo crisis nocturnas.

Grado III: (Acusada mejoría (b))

- Razonable mejoría de las crisis.
- Prolongado intervalo sin crisis pero menos de dos años.

Grado IV (sin mejoría de las crisis):

- Significativa reducción de las crisis.
- Sin cambio apreciable de las crisis.
- Peor.

(a)- Excluye las crisis posquirúrgicas tempranas (primera semana).

(b)- Para determinar mejoría acusada se requiere de un análisis cuantitativo del por ciento de reducción de las crisis y datos adicionales como: función cognitiva y calidad de vida.

Se estimaron con "buen resultado postoperatorio", aquellos pacientes en clase de Engel I o II a los dos años de la cirugía.

3.2.3 Periodo en el que fue realizada la cirugía

Se analizaron separadamente los pacientes evaluados en el primer periodo 1990-2000, y segundo periodo, 2001-2010, de acuerdo a la utilización de RM de diferente resolución (0,5 y 1,5 Tesla, respectivamente).

3.2.4 Localización foco epileptógeno y tipo de cirugía

Los pacientes se agruparon de acuerdo a la localización anatómica de la resección quirúrgica: cirugía del lóbulo temporal, y cirugía extratemporal.

3.2.5 Clasificación anatomopatológica

Se clasificaron los hallazgos anatomopatológicos de las muestras quirúrgicas en tres grupos, de acuerdo con el diagnóstico del patólogo correspondiente:

Grupo 0: parénquima normal

Grupo 1: tumor, cavernoma

Grupo 2: lesiones inespecíficas, displasia, atrofia, cambios inespecíficos, cambios reactivos, esclerosis temporal mesial, gliosis.

3.3 Cirugía para la epilepsia resistente

La cirugía resectiva del lóbulo temporal consistió, en la mayoría de los casos, en una lobectomía temporal y amigdalohipocampectomía según la técnica de Spencer. Se realizó electrocorticografía intraoperatoria como guía para la delimitar la localización y extensión de la resección quirúrgica, así como para el mapeo de áreas¹⁰⁵. La cirugía extratemporal consistió, fundamentalmente, en extirpación del complejo lesivo-epileptógeno. La extirpación de lesiones quirúrgicas se efectuó de la siguiente manera: se realizó lesionectomía estricta en aquellos pacientes que presentaban una lesión quirúrgica en áreas elocuentes, se extirpó la lesión más márgenes corticales adyacentes, en aquellas lesiones que se

encontraban en zonas silentes cerebrales; en algunos casos, se extirpó la lesión, y el complejo hipocampo-amigdalario, en los pacientes en los que los datos neurofisiológicos preoperatorios indicaban la presencia de zona epileptógena a distancia.

Para las resecciones corticales, se efectuó electrocorticografía, que se realizaba inmediatamente antes de la resección, o por los registros crónicos de mantas subdurales o de electrodos profundos.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron recogidos en una hoja de cálculo tipo Excel y analizados utilizando el programa estadístico Stata 2009. Para las pruebas de significación se utilizó siempre un contraste bilateral, estableciéndose un nivel de significación $p < 0,05$.

El análisis de las variables se realizó comparando sus valores mediante pruebas no paramétricas (test de χ^2 de Pearson).

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y FINANCIACIÓN

El protocolo de estudio de este trabajo fue aprobado por la Comisión de Ética en la Investigación Clínica del Hospital Universitario La Princesa. No existen conflictos de interés.

RESULTADOS

Se estudiaron las historias clínicas de 336 pacientes, intervenidos quirúrgicamente por epilepsia farmacorresistente, en la UCE del Hospital Universitario la Princesa desde el año 1990. De éstos, se seleccionaron 265, según los criterios de inclusión en el estudio. Los resultados se exponen a continuación:

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Las características generales de la población estudiada son las siguientes:

1.1 Características demográficas

La edad y género, están reflejados en las tablas 1 y 2, expresados en años (media y desviación estándar).

Periodos	1990-2000		2001-2008	
Edad	31 ± 11,1		34,2 ± 10,6	
Tipo de cirugía	Temporal	Extratemporal	Temporal	Extratemporal
	31,7 ± 11	26,2 ± 10,7	35,2 ± 10,43	28,1 ± 9,46

Tabla 1: Edad de la población estudiada, en años, representada por la media y la desviación estándar.

Periodos	1990-2000		2001-2008	
Género	84 V, 67 M		66 V, 58 M	
Total	Temporal	Extratemporal	Temporal	Extratemporal
	150 V, 115 M	70 V, 60 M	14 V, 7 M	56 V, 39 M

Tabla 2: Características de la población estudiada. Género. V= Varón, = Mujer

1.2 Características clínicas

Los antecedentes personales, edad de inicio de la epilepsia y tiempo de evolución, se expresan a continuación en las siguientes tablas:

Periodos	1990-2000		2001-2008	
Debut epilepsia	12,5 ± 10,5		12 ± 10	
Total	Temporal	Extratemporal	Temporal	Extratemporal
	12,7 ± 10,4	10,8 ± 10,8	12 ± 10	11 ± 7

Tabla 3. Edad en el inicio de la epilepsia, expresada en años (media y desviación estándar).

Periodos	1990-2000		2001-2008	
Evolución	18,8 ± 10,4		13 ± 8	
Tipo de epilepsia	Temporal	Extratemporal	Temporal	Extratemporal
	19,2 ± 10,5	15,2 ± 9	23 ± 11	17 ± 9

Tabla 4. Tiempo de evolución de la epilepsia, expresado en años, según el tipo de epilepsia.

De los 151 pacientes intervenidos entre los años 1990 y 2000, se dispone de datos completos sobre los antecedentes, en 94. Dieciséis pacientes habían tenido crisis febriles. Siete pacientes habían tenido un traumatismo craneoencefálico importante relacionado con el inicio de las crisis. Diez pacientes habían tenido una resección previa de alguna lesión cerebral, o diagnóstico sin resección. En 6 casos, los pacientes habían tenido antecedentes de encefalitis o meningitis en la infancia, y en 7 pacientes había historia de hipoxia o sufrimiento fetal.

En el segundo periodo, se dispone de datos en 90 pacientes. Había tres casos de cirugía previa por tumor cerebral, seis casos de asfixia perinatal, y

quince casos de convulsiones febriles. Once pacientes habían tenido meningitis o encefalitis, nueve habían tenido un TCE.

Se tienen datos sobre la frecuencia de las crisis en 137. En 57 pacientes la frecuencia era diaria, en 60, las crisis eran semanales, y en 20, mensuales. En el segundo periodo (años 2001-2010), la frecuencia de las crisis era diaria en 35 pacientes, semanal en 61, mensual en 13. No se dispone de datos en 5 pacientes.

1.3 Pruebas complementarias

Además de las pruebas complementarias del protocolo de epilepsia (EEG, VEEG, SPECT o PET, valoración por Psiquiatría y Neuropsicología), en algunos pacientes se indicó la realización de pruebas adicionales. En el primer periodo, se realizó magnetoencefalografía (MEG) en 39 casos, 5 de los cuales se trataban de casos de epilepsia extratemporal. En el segundo periodo, se indicó MEG en 6 casos, todos ellos afectados por epilepsia extratemporal.

En el periodo 1990-2000, se dispone de datos sobre la implantación de electrodos de foramen oval en 141 pacientes. De ellos, se implantaron en 130 pacientes. De los pacientes a los que no se estimó necesaria la utilización de electrodos de foramen oval, a 4 se les realizó resección extratemporal. Se indicaron mantas subdurales en 6 casos, todos ellos, con epilepsia extratemporal.

Del periodo 2001-2010, se implantaron electrodos de foramen oval a 88 pacientes, y no se implantaron en 26, de los cuales, 13 tenían epilepsia extratemporal. Se indicaron electrodos profundos en el hipocampo de forma bilateral en un paciente con epilepsia temporal, y en dos pacientes con epilepsia extratemporal. Se implantaron mantas subdurales a 8 pacientes con epilepsia extratemporal.

1.4 Cirugía

La lateralidad de la resección temporal, se expresa a continuación en la tabla siguiente:

Epilepsia temporal	1990-2000	2001-2008	Total
Lateralidad	58 D, 72 I	44 D, 51 I	102 D, 123 I

Tabla 5: Lateralidad de la cirugía del lóbulo temporal. D=dcha, I=izquierda

Asimismo, la localización de las epilepsias extratemporales se resume en los siguientes gráficos.

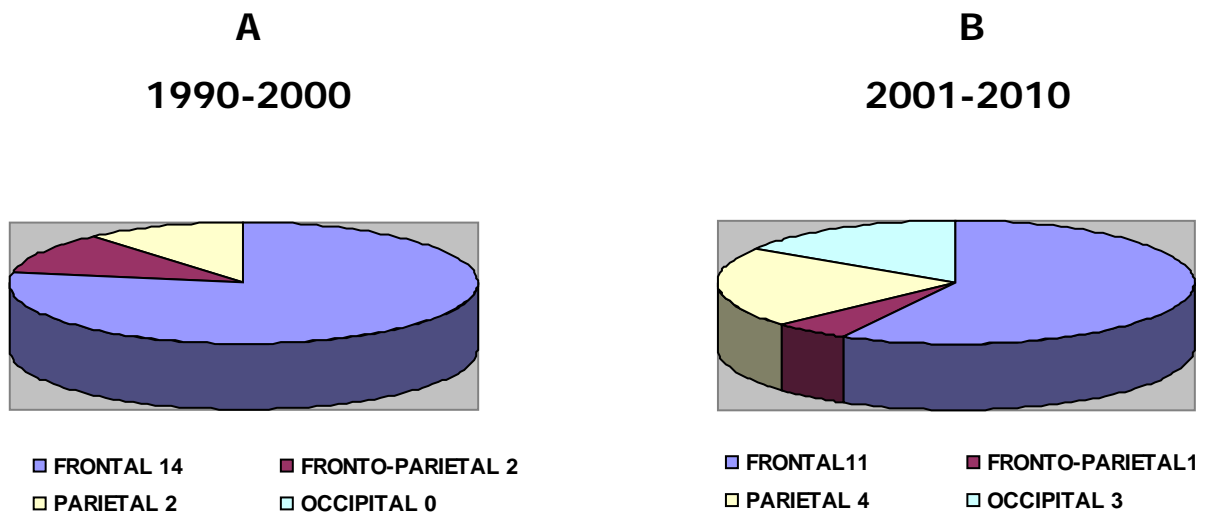


Figura 1: Localización de la epilepsia extratemporal.

1.5 Seguimiento

El periodo de seguimiento de los pacientes, se expresa a continuación:

Periodos	1990-2000		2001-2008	
Años de seguimiento	5,7 ± 3,37		4 ± 1,96	
Total	Temporal	Extratemporal	Temporal	Extratemporal
5 ± 2,95	5,54 ± 3,67	6,52 ± 3,94	4,08 ± 2,03	4,05 ± 1,6

Tabla 5. Años de seguimiento tras la cirugía de los pacientes estudiados, expresado en años.

El número medio de fármacos preoperatorios y postoperatorios (de 1 a dos años tras la cirugía), se expresa en la siguiente gráfica:

Periodos	1990-2000		2001-2008	
	Temporal	Extratemporal	Temporal	Extratemporal
Número de fármacos preoperatorios	2,3 ± 1	2,3 ± 1,5	2,6±0,9	3 ± 1,24
Número de fármacos postoperatorios	2 ± 1	2 ± 0,99	2±0,8	2,6 ± 1

Tabla 6. Fármacos pre y postoperatorios de los pacientes intervenidos en ambos periodos quirúrgicos.

1.6 Complicaciones

Las complicaciones perioperatorias derivadas de la cirugía resectiva, fueron las siguientes:

Complicaciones	1990-2000	2001-2008
Infecciosas	3 Fiebre sin foco 2 Infección herida quirúrgica 3 Meningitis Bacteriemia de origen urinario (E. cloacae) Fístula LCR Acúmulo LCR	3 Meningitis 3 Meningitis aséptica fiebre de origen no filiado
Hemorragias	2 Hematomas subdurales. Hemorragia del lecho quirúrgico 2 Hemorragias subaracnoideas	Hematoma epidural Hematoma lecho quirúrgico
Neurológicas	4 Disfasia mixta 2 Paresia de III par Hemianopsia sintomática hemiparesia izquierda 2 Disartria 2 Paresia faciobraquial. disminución del nivel de conciencia inespecífica estatus epiléptico	5 Hemiparesia Disfasia Neuralgia del trigémino Infarto ACM 2 Paresia facial periférica Hipoestesia en miembro inferior izquierdo Hemianopsia sintomática, una paresia del IV par izquierdo y una del tercer par derecho, y un caso de ptosis derecha Dismetria
Neuropsicológicas y otros	2 Psicosis Crisis de pánico Alteración de la memoria	Agitación transitoria Alteraciones de la memoria Edema hemisférico transitorio FA rápida Amenorrea Gastritis Mutismo

Tabla 7. Complicaciones postoperatorias tras cirugía resectiva de la epilepsia.

No hubo mortalidad postoperatoria.

1.7 Resultados postoperatorios

1.7.1 Resultados globales (correspondientes a ambos periodos)

El 78% de los pacientes quedaron en clases de Engel I y II. El 24% de los pacientes tuvieron RM normal, por lo que se clasificaron en el grupo 0, el 23%, tuvieron una lesión quirúrgica, por lo que constituyeron el grupo 1, y el 52% tuvieron una lesión orientativa, grupo 2. Los resultados por grupos según los resultados de la RM se expresan a continuación:

Global, ambos periodos	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2
	24%	23%	52%
78%	68%	90%	77%

Tabla 8: Porcentaje de pacientes clasificados en los distintos grupos radiológicos, y porcentaje de pacientes en clases de Engel I y II a los dos años de la cirugía, en ambos periodos conjuntamente.

Las diferencias en la clase de Engel postquirúrgica en los distintos grupos fueron estadísticamente significativas.

1.7.2 Primer periodo 1990-2000

Globalmente, el 70% de los pacientes quedaron en clase de Engel I o II, a los dos años de la cirugía. El 23% de los pacientes tuvieron una RM considerada normal, es decir, se incluyeron en el *grupo 0*. El 31%, tenían una lesión quirúrgica, o pertenecieron al *grupo 1*. El 46%, quedaron clasificados como *grupo 2*, con RM con lesión orientativa. De acuerdo con esta nueva clasificación de la RM, los resultados fueron:

Pacientes sin lesión en la RM (grupo 0): el 57% quedaron en grado de Engel I ó II.

Pacientes con lesión quirúrgica (RM grupo 1): el 87% de los pacientes quedaron en grado de Engel I ó II.

Pacientes con lesión orientativa (RM grupo 2): el 65% de los pacientes quedaron en clase de Engel I ó II.

Las diferencias entre los distintos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Primer periodo 1990-2000	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2
	23%	31%	46%
Engel I o II	57%	87%	65%

Tabla 9: Porcentaje de pacientes en cada grupo radiológico, y en clases de Engel I o II, a los dos años de la cirugía, realizada en el primer periodo.

Si analizamos por separado la relación entre la RM y el resultado quirúrgico según el tipo de cirugía, dentro del primer periodo, obtenemos los resultados expuestos en la siguiente tabla:

Primer periodo Tipo de cirugía	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2
Temporal (86% pacientes)	56%	87%	67%
Extratemporal (13% pacientes)	88%	100%	56%

Tabla 10: Porcentaje de pacientes que quedaron en Engel I ó II, a los dos años de la cirugía, según el tipo de epilepsia y hallazgos en la RM.

El análisis por subgrupos no mostró diferencias estadísticamente significativas.

1.7.3 Periodo 2001-2008.

Globalmente, el 89% de los pacientes intervenidos quedaron en clase de Engel I o II. El 27% quedaron clasificados como grupo 0, el 12,2 %, como grupo 1, y el 60,5%, como grupo 2. De acuerdo con la RM, los resultados fueron:

RM normal (grupo 0): el 81% de los pacientes quedaron en Engel I o II a los dos años de la cirugía.

RM con lesión quirúrgica (grupo 1): el 100% de los pacientes quedaron en la clase de Engel I ó II tras la cirugía.

RM con lesión orientativa (grupo 2): el 90% en Engel I ó II.

Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Segundo periodo 2001-2010	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2
	27%	12,2%	60,5%
Engel I o II	81%	100%	90%

Tabla 11: Porcentaje de pacientes en clases de Engel I y II, a los dos años de la cirugía.

A continuación, realizamos el análisis en los distintos subgrupos en el segundo periodo:

Cirugía temporal:

Hubo 95 pacientes (83,3%).

- Los pacientes sin lesión en la RM (grupo 0), estuvieron en clases de Engel I o II, en un 88%.
- Los pacientes con lesión quirúrgica (grupo 1) obtuvieron un 100% de control con Engel I ó II.

- Los pacientes con lesión orientativa (grupo 2), un 95% de Engel I y II.

Cirugía extratemporal:

Un total de 19 pacientes (16,7%).

- Grupo 0: un 50% de ellos quedaron en clase de Engel I ó II.
- Grupo 1: el 100% obtuvieron buen control.
- Grupo 2: el 43% de los pacientes quedaron en clases de Engel I ó II.

Segundo periodo Tipo de cirugía	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2
Temporal	88%	100%	85%
Extratemporal	50%	100%	43%

Tabla 12: Porcentaje de pacientes en Engel I y II, a los dos años de la cirugía, según el tipo de cirugía.

Comparativamente, por periodos, vemos los siguientes resultados:

Periodos	Global	RM con lesión quirúrgica	RM con lesión orientativa	RM normal
2000-1010	89%	100%	90%	81%
1990-2000	70%	87%	65%	57%

Tabla 13- Porcentaje de pacientes en clase de Engel I y II, a los dos años de cirugía resectiva, como tratamiento para epilepsia farmacorresistente.

1.8 Análisis de la relación entre los resultados clínicos y el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica

Disponemos de los resultados del análisis anatomopatológico en 211 pacientes.

El 6% de las muestras anatomopatológicas resultaron analizadas como tejido cerebral normal grupo 0.

El 26,83% de las muestras mostraban un tumor o cavernoma, o grupo 1.

El 66,34% fueron clasificadas en el grupo 2.

El 79% de los pacientes en el grupo 0 quedaron en Engel I ó II, el 91% de los pacientes en el grupo 1, quedaron en Engel I ó II, mientras que lo hicieron el 69% de los pacientes en el grupo 2. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Análisis anatomopatológico	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2
	6%	26,83%	66,34%
Engel I y II	79%	91%	69%

Tabla 14. Relación entre la clasificación anatomopatológica y el pronóstico de los pacientes, a los dos años de la cirugía para epilepsia farmacorresistente 1990-2010.

Analizándolo por periodos, encontramos, asimismo, diferencias estadísticamente significativas. En el primer periodo, existen datos del análisis anatomopatológico en 140 pacientes, y del segundo periodo, en 71 pacientes.

Anatomía patológica por periodos	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2
Primer periodo	50%	88%	62%
Segundo periodo	83%	100%	85%

Tabla 15- Porcentaje de pacientes en Engel I y II tras dos años desde la cirugía, según el análisis anatomopatológico, por periodos.

1.9 Correlación entre la clasificación en la RM y el diagnóstico final anatomopatológico

1.9.1 Primer periodo 1990-2000

Grupo 0 radiológico: ningún paciente tuvo una muestra con tejido normal en el análisis anatomopatológico; el 12,50% de los pacientes quedaron en grupo 1 anatomopatológico, y el 87,50% de los pacientes en el grupo 2.

Grupo 1 radiológico: ningún paciente tuvo una muestra normal, el 70,21% fueron clasificados en grupo 1 anatomopatológico, y el 29,79% fueron clasificados como grupo 2.

Grupo 2 radiológico: el 3,28% fueron analizados como grupo 0, el 8,20%, como grupo 1, y el 88,52% como grupo 2.

La relación fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Análisis de la RM en relación con el diagnóstico anatomopatológico	Grupo 0 AP	Grupo 1 AP	Grupo 2 AP
Grupo 0	0%	12,50%	87,50%
Grupo 1	0%	70,21%	29,79%
Grupo 2	3,28%	8,20%	88,52%

Tabla 16: Relación entre el diagnóstico por imagen (RM) y el análisis anatomopatológico en el primer periodo 1990-2000. Las celdas sombreadas muestran el porcentaje de pacientes de cada grupo radiológico que coincidió con el diagnóstico de la pieza quirúrgica.

1.9.2 Segundo periodo 2001-2010

Grupo 0 radiológico: el 37.5% quedaron clasificados como grupo 0 anatomopatológico, el 6.25% como grupo 1, y el 56.25% como grupo 2.

Grupo 1: el 8.33% quedaron en grupo 0, el 58.33%, en grupo 1, y el 33.33% quedaron clasificados en el grupo 2.

Grupo 2: el 13.16% tuvieron un análisis anatomopatológico normal, el 13.16%, lesión quirúrgica, y el 73.68, lesiones del grupo 2.

La relación fue estadísticamente significativa ($p= 0,001$)

Análisis de la RM en relación con el diagnóstico anatomopatológico	Grupo 0 anatomopatológico	Grupo 1 anatomopatológico	Grupo 2 anatomopatológico
Grupo 0	37,5%	6,25%	56,25%
Grupo 1	8,33%	58,33%	33,33%
Grupo 2	13,16%	13,16%	73,68%

Tabla 17: Relación entre el diagnóstico por imagen (RM) y el anatomopatológico en el segundo periodo 2001-2010. Las celdas sombradas muestran los pacientes que coinciden en el mismo grupo radiológico y anatomopatológico.

En total, hay 6 pacientes en el segundo periodo con RM y AP normal (grupo 0). De ellos, 4 (66%) quedaron en Engel 1 y 2 tras la cirugía.

1.10 Relación entre el género de los pacientes y el pronóstico

El 74% de los hombres y el 82% de las mujeres quedaron en Engel I y II en el periodo total quirúrgico. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

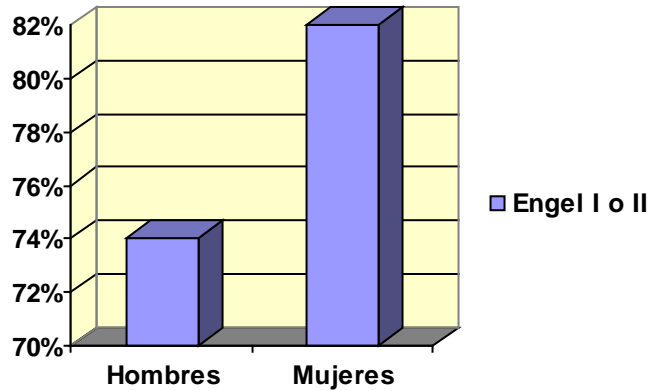


Figura 1: Diagrama mostrando el porcentaje de hombres y mujeres que quedaron en Engel I o II en la muestra de pacientes intervenidos por epilepsia farmacorresistente, a los dos años de la cirugía.

1.11 Relación entre el género de los pacientes y los resultados anatomopatológicos.

El 50% de los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de tejido normal fueron hombres. El 52,73% de los pacientes en el grupo 1 anatomopatológico fueron hombres, y el 47,27%, mujeres. El 58.39% de los pacientes en el grupo 1, fueron hombres (41.61% mujeres). No hubo diferencias estadísticamente significativas.

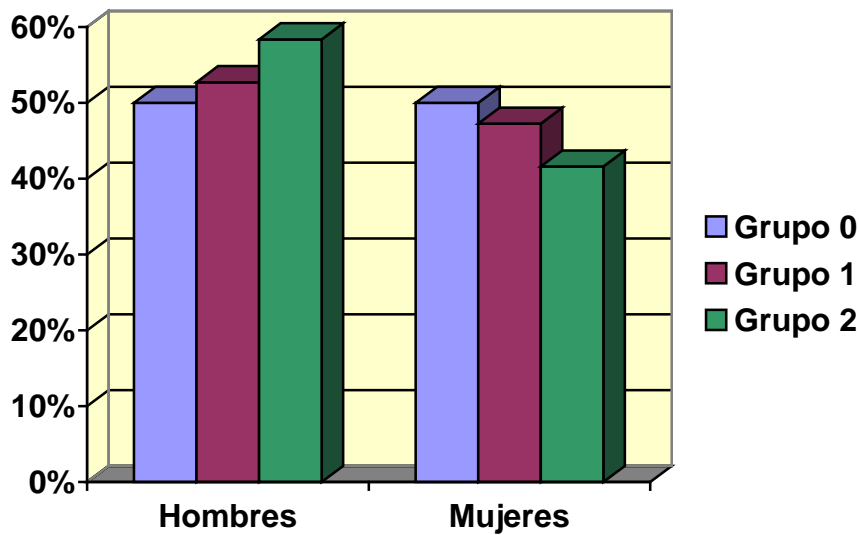


Figura 2: Diagrama mostrando el porcentaje de hombres y mujeres que quedaron en Engel I o II en la muestra de pacientes intervenidos por epilepsia farmacorresistente, a los dos años de la cirugía, según el diagnóstico anatomopatológico.

DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Las características de nuestra población, globales y por periodos, en cuanto a edad ($31 \pm 11,1$ y $34,2 \pm 10,6$ años), género (150 V, 115 M), edad de debut de la epilepsia ($12,5 \pm 10,5$ años), tiempo de evolución ($18,8 \pm 10,3$ y 13 ± 8) y frecuencia de las crisis (predominio de semanales, seguidas por diarias), son similares a las de trabajos previos^{39, 94, 99, 104, 106}, por lo que nuestros resultados pueden compararse a los de series correspondientes a otras unidades de epilepsia.

Los antecedentes de crisis febriles, traumatismos craneoencefálicos, infecciones en la infancia y partos distócicos son comunes en pacientes con epilepsia farmacorresistente^{1, 18, 48, 49, 85, 99, 107, 108}.

2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO, SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

Aunque la mayoría de las series incluyen casos de cirugía exclusivamente temporal, o extratemporal^{40, 50, 98, 101, 104, 106}, la nuestra es una serie mixta, que agrupa casos en una proporción (86 y 83%, versus 14 y 16% de temporal y extratemporal, respectivamente) similar a la observada en la literatura^{32, 100}. El seguimiento se ha realizado a largo plazo, con una media global de $5 \pm 2,95$ años.

Las pruebas complementarias forman parte de un protocolo de epilepsia observado en la mayoría de los centros¹⁰⁹. El elevado número de pacientes evaluados mediante VEEG con electrodos de foramen oval (130 en el primer periodo y 80 en el segundo), es superior al de otras series publicadas¹⁰⁹. En nuestra experiencia, la selección de pacientes por esta vía permite mejorar la indicación quirúrgica, sin añadir significativamente complicaciones al proceso^{62, 110-112}.

El número de fármacos postoperatorios es ligeramente menor al de la medicación preoperatoria (2,3 preoperatoriamente a 2 en el periodo postoperatorio, en los intervenidos del 1990 al 2000, y de 2,6 y 3 a 2,6 y 2 en el segundo periodo). El registro de la medicación ha sido recogido en distintos momentos de la evolución de los pacientes dentro del segundo año postquirúrgico, por lo que es difícil establecer la relación de esta reducción, con el pronóstico de los pacientes.

El número global de complicaciones es similar en frecuencia y características a las referidas por otros autores^{109, 113}. No hubo mortalidad postoperatoria, y las complicaciones fueron, en general, transitorias y no ocasionaron secuelas permanentes importantes.

3. RESULTADOS GLOBALES

En los diez primeros años (1990-2000), el **70%** de los pacientes quedaron en clase de Engel I o II, a los dos años de la cirugía, mientras que en el segundo periodo (2001-2010), el porcentaje global de pacientes en clase de Engel I ó II fue del **89%**.

La comparación de nuestros resultados con los de publicaciones previas plantea una serie de cuestiones. La evaluación de los resultados quirúrgicos varía ampliamente en la literatura, y se expresa en función de distintas escalas, lo cual dificulta la comparación entre las series. Vickrey et al, en 1995, trataron de establecer sin éxito, un método de unificación entre siete distintas escalas¹¹⁴. La escala de Engel es, no obstante, la más difundida, según su modificación establecida en 1993¹⁰⁴. En un meta-análisis del 2005, realizado por Tellez-Zenteno et al incluyendo 78 estudios de epilepsia resectiva de varias localizaciones, el porcentaje de pacientes libres de crisis a largo plazo fue del 66% en epilepsia del lóbulo temporal, del 46% en resecciones occipital y parietal, y del 27% en resecciones del lóbulo frontal¹⁰⁰. Otro meta-análisis del 2009, mostró los resultados de 20 estudios de epilepsia principalmente temporal, con porcentajes de pacientes libres de crisis del 44%¹⁶. Baldauf et al, en el 2006, publicaron sus resultados con pacientes con RM sugestiva de ETM, intervenidos mediante amigdalohipocampectomía, y mostró una tasa del 100% de pacientes en clases de Engel I y II¹¹⁵. En una revisión del 2009, Noachtar et al indicaban una tasa de pacientes libres de crisis tras resección del lóbulo temporal de hasta un 70%, con un 20% adicional de pacientes con mejorías significativas de las crisis. Los pacientes con epilepsia extratemporal, alcanzarían grados de Engel I y II en el 74% de los casos¹¹⁶. A pesar de las diferencias en las mediciones de los resultados quirúrgicos, nuestros pacientes han presentado porcentajes de control similares a las de otras series.

El pronóstico de los pacientes intervenidos en el segundo periodo (2001-2010), es notablemente superior al del primer periodo (1990-2000), mostrando

una importante mejoría en el manejo de los pacientes en la última década. Por un lado, la mayor experiencia en la valoración y tratamiento quirúrgico de los candidatos, podría ser el factor fundamental. La mejoría de los medios diagnósticos, quirúrgicos, la técnica neuroanestésica y el cuidado postoperatorio, son importantes a la hora de precisar con mayor eficacia la localización del foco epileptógeno, y de su resección con menor morbimortalidad, lo cual contribuye a mejorar el pronóstico global de los pacientes. La resección microquirúrgica y el mejor conocimiento anatómico, permite realizar resecciones con menor cicatriz quirúrgica, y mayor respeto de las estructuras vasculares, lo cual podría contribuir a la mejoría del pronóstico general y del control de las crisis epilépticas en este segundo periodo.

Por otro lado, la resolución de la RM, que pasó de ser de 0,5 T en el primer periodo, a 1,5 T, es una diferencia fundamental. Vemos que, en contra de lo esperado, el porcentaje de pacientes en *grupo 0* radiológico es menor en el primer periodo. Al aumentar la resolución de la RM, sería esperable que la sensibilidad para lesiones radiológicas se incrementara, a costa de pacientes en los otros dos grupos. Podría plantearse, en parte, que esta diferencia se relacionara con una mayor proporción de pacientes con lesiones extratemporales en el primer periodo (16,7%), frente al 13,9% observado en el segundo periodo. La presencia de EMT en el primer periodo haría incrementar el número de pacientes con lesiones "orientativas", o *grupo 2*, y reducir el de pacientes con RM normales, en el primer periodo. No obstante, estas observaciones no son justificables, ya que la disparidad entre los grupos en el tipo de epilepsia, es menor a un 3%. Probablemente, el diagnóstico sea más preciso en el segundo periodo, y la sensibilidad de la RM no se refleje en mayor número de diagnósticos positivos, sino más adecuados.

En relación a la importancia de la resolución de la RM en la evaluación preoperatoria de los candidatos, la literatura describe que, a pesar del uso de RM de alta resolución, no se encuentra ninguna anomalía en aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal⁴⁹, y en el 45% de los

que tienen epilepsia extratemporal. En general, el uso de la RM de 3 Teslas mejora el rendimiento de la RM en la evaluación prequirúrgica, aunque hay estudios que sugieren que la diferencia puede ser sutil⁵⁷. En un estudio realizado por Knake et al, en el 2005, la revisión de 40 estudios de RM de 3T por especialistas aportó información adicional en el 48% en comparación con la lectura de estudios de 1,5 T y en los pacientes con lesiones conocidas, la RM de 3T definió mejor la lesión en un 33%⁵⁸. En el 37,5%, esta información adicional motivó un cambio en el manejo clínico. En el subgrupo de pacientes en los que la RM de 1.5T se había interpretado como normal, la RM resultó en la detección de una nueva lesión en el 65%⁵⁸. En nuestra serie, las RM de diferentes resoluciones fueron aplicadas a grupos distintos de pacientes, por lo que no es posible establecer conclusiones.

Otro aspecto a tener en cuenta, a la hora de interpretar los resultados, es que el mayor tiempo de evolución de la epilepsia, previo a la resección quirúrgica, se ha asociado a un peor pronóstico postoperatorio. En varios estudios^{117, 118}, se sugiere que la recurrencia de las crisis produce muerte y reorganización celular, pudiendo mediar en el proceso de intratabilidad de las crisis. En el primer periodo, vemos una evolución de 19 años antes de la intervención, mientras que en el segundo periodo, la evolución media es de 13 años. Aunque en ambos casos el tiempo prequirúrgico es elevado, los seis años de diferencia entre ambas series pudieran tener un papel en la distinta evolución postquirúrgica de los afectados.

La mejoría de los resultados quirúrgicos puede observarse en la literatura, en la que las series recientes muestran porcentajes de control de las crisis tras resección quirúrgica superiores a los de las series antiguas^{32, 90, 97, 119-121}. Los resultados en series de lobectomía temporal publicadas en los 90, muestran un rango de buenos resultados quirúrgicos (Engel I ó Engel I y II), del 33-93%, y una media del 67%¹⁰⁸, mientras que en la epilepsia extratemporal era del 55%¹⁰⁶. En años posteriores, estos resultados mejoran a

nivel global, con una proporción de pacientes libres de crisis de un 44-65% en la epilepsia temporal, y de un 34-66% en extratemporal¹⁶.

En ambos periodos, observamos que los pacientes intervenidos de epilepsia temporal tienen un pronóstico más satisfactorio que los intervenidos de focos extratemporales. El 71% y el 94% de las epilepsias temporales (primer y segundo periodo respectivamente), quedaron en Engel I y II, mientras que los hicieron el 66% y 61% de las epilepsias extratemporales. Como ya hemos visto, ésta es una constante descrita en series anteriores³².

Por último, la recurrencia de las crisis también se asocia al tiempo de evolución postoperatoria¹²²⁻¹²⁴. Nosotros establecimos el límite de dos años, ya que es el tiempo estimado para dar un pronóstico a largo plazo adecuado.

4. RESULTADOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LOS HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

La necesidad de pruebas diagnósticas cada vez más precisas para la selección de candidatos a la cirugía de la epilepsia, supone un reto, y es origen de constante investigación y de aplicación de nuevas técnicas con distintas aportaciones. El empleo de la RM en la selección de pacientes es uno de los aspectos fundamentales de la evaluación prequirúrgica, y proporciona información que debe consensuarse con el resto de las evaluaciones diagnósticas. El VEEG, con sus variantes invasivas por medio de electrodos intracraneales o subdurales, proporciona otro pilar fundamental en la selección de pacientes candidatos¹²⁵.

En la literatura, se han hecho diversos intentos de clasificar los hallazgos radiológicos, y otras características clínicas de los pacientes, en subgrupos que permitan establecer pronósticos precisos y tomar actitudes terapéuticas adecuadas. Como veíamos, la presencia de lesión visible en la RM, se ha establecido en previos estudios como un factor pronóstico que auguraba una reducción o eliminación de las crisis más efectiva^{14, 25, 32, 54, 72, 126} (figura 2). No obstante, existen resultados contradictorios, según la forma de abordar el análisis o el grupo de pacientes estudiados^{24, 60, 88, 92, 127}.

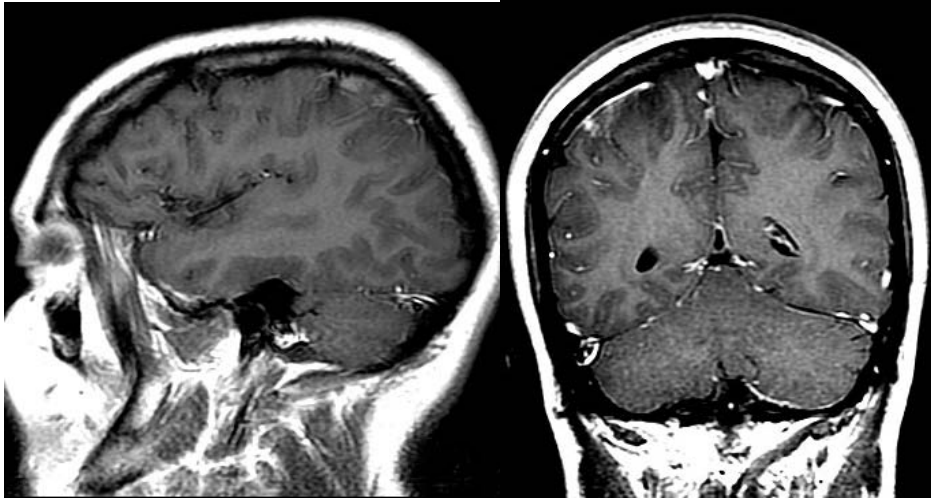


Figura 2, A y B. Cortes sagital y coronal T1 con contraste. Muestran una tumoración parietal derecha con captación de contraste en patrón giriforme, sugestiva de glioma de bajo grado como primera posibilidad. Esta imagen correspondía a una paciente con epilepsia resistente a la medicación.

En nuestra serie, la clasificación de los hallazgos radiológicos se ha elaborado de acuerdo a tres grupos bien diferenciados. La RM normal, que sería el *grupo 0*, que englobaría a todos aquellos pacientes que no tuvieran una causa identificable por imagen de su epilepsia, es decir, aquellos con RM sin alteraciones patológicas, o con alteraciones inespecíficas o no relacionadas con la enfermedad epiléptica. El *grupo 1*, incluye a aquellos pacientes con lesiones quirúrgicas, es decir, a lesiones ocupantes de espacio, ya sea tumores de variada histología, malformaciones vasculares, y cavernomas. El *grupo 2*, se trata de un grupo heterogéneo con diversas entidades radiológicas. Por un lado, encontraríamos todas aquellas alteraciones sugestivas de la esclerosis temporal mesial, ya sea dilatación del asta ventricular temporal, asimetría ventricular, hiperintensidad en la secuencia T2 y FLAIR del hipocampo ipsilateral, o asimetrías entre los dos hipocampos. En este grupo radiológico encontraríamos a todos aquellos hallazgos relacionados con displasia, malformaciones del desarrollo cortical, alteraciones del patrón de girificación, atrofia, local o general, ya sea primaria o secundaria, malacia, hamartomas o heterotopias. Es así, por tanto, una clasificación mixta que incluye en cada grupo, indistintamente, epilepsias de origen temporal y extratemporal.

Si examinamos clasificaciones previas, encontramos principalmente la división de los pacientes en aquellos con lesión radiológica, y pacientes con RM normal. El estudio de Duncan, en 1987, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, clasificó a aquellos que presentaban alteraciones bien definidas, y aquellos sin alteraciones en la RM. Se trataría, por tanto, de una división menos específica, en la cual se advirtieron diferencias pronósticas⁹⁴. En un estudio prospectivo del 1994, se asoció independientemente la presencia de esclerosis temporal mesial, como determinante de mejor pronóstico quirúrgico⁹⁵. Asimismo, la existencia de un tumor en relación anatómica con el origen de las crisis, se ha estudiado como factor pronóstico independiente²⁶. En los estudios de Smith y Gashlan, por ejemplo, la presencia de un tumor se asoció a resultados contrapuestos. Mientras que en el primero, la presencia de tumor se asoció a mejor pronóstico postquirúrgico, en el segundo, ésta sólo lo hizo en casos de epilepsia temporal⁹⁶. Como ya hemos visto, los resultados han sido controvertidos, y estos parecen estar influidos por los tipos de pacientes incluidos en las series y las subdivisiones establecidas para su estudio.

En nuestros resultados, vemos que la clasificación en estos tres grupos es altamente predictiva del pronóstico postquirúrgico. En el primer periodo, los pacientes con RM normal estaban en Engel I ó II a los dos años en el 57% de los casos, mientras que los que tenían una lesión quirúrgica, lo estaban en el 87%. Los que tenían una lesión orientativa, quedaban en grado de Engel I ó II el 65%. En el segundo periodo, estos resultados son 81, 90 y 100% respectivamente. Según estos resultados, los pacientes con RM normal tendrían peor pronóstico que en los que se observa alguna alteración, aunque sus resultados son favorables, y esto es consistente con lo sugerido por otros autores. En nuestra clasificación, además observamos que la presencia de tumores y cavernomas supone un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico, y que la presencia de lesiones tales como displasia o atrofia mejora el pronóstico a nivel global, respecto a pacientes con RM normal.

4.1 Resultados por tipos de epilepsia

En el análisis de los resultados según el tipo de epilepsia, observamos que hay diferencias fundamentales en el pronóstico de los pacientes con epilepsia temporal, y extratemporal. En ambos grupos, la presencia de lesión es un marcador de pronóstico excelente. En los pacientes con epilepsia temporal, los resultados postquirúrgicos son excelentes en los tres grupos radiológicos (88, 100 y 95%, respectivamente, en el segundo periodo). En estos, la presencia de lesión orientativa es marcador de un pronóstico más favorable que la ausencia de lesión, aunque los pacientes con RM normal tuvieron, en cualquier caso, muy buen pronóstico postquirúrgico (88% de Engel I ó II). En la epilepsia extratemporal, esta relación se invierte. La RM normal se relacionó con mejor pronóstico (50% de pacientes con Engel I ó II a los dos años en el segundo periodo), que en aquellos con lesión orientativa (43%). Los resultados son, en general, menos favorables que en la epilepsia temporal, excepto en el subgrupo de pacientes con lesión quirúrgica (control del 100% en el segundo periodo).

En relación a estos resultados, hay una serie de cuestiones. Estudios previos sugieren que el 30% de las epilepsias resistentes al tratamiento médico son causadas por tumores¹²⁸. Las lesiones quirúrgicas, integradas por tumores y cavernomas, se definen por constituir en sí mismas el complejo lesivo-epileptógeno. Esto supone, por tanto, que su extirpación conduciría a la erradicación de las crisis, con mínimos riesgos de ocasionar secuelas neurológicas, ya que la lesión es independiente del parénquima cerebral circundante. La extirpación de tumores y cavernomas, además, está justificada por la naturaleza de estas lesiones, que pueden conducir, a largo plazo, a deterioro neurológico por sangrado o crecimiento y diseminación en el caso de los tumores. Por tanto, los pacientes en los que se ha diagnosticado prequirúrgicamente un tumor o cavernoma, son excelentes candidatos quirúrgicos.

Los pacientes con lesiones orientativas, tienen otros tipos de lesión estructural epileptógena como ETM, defectos de la migración neuronal, o áreas de displasia, las cuales, excepto por la ETM, son más difíciles de delimitar, y por tanto, más difícilmente resecables. Las áreas de displasia que son localizadas en pruebas de imagen se relacionan, en muchos casos, con áreas más extensas de displasia, no advertidas en las imágenes de RM con la resolución actual. Esto explicaría por qué, en la epilepsia temporal, la presencia de lesión orientativa se asocia a mejor pronóstico, ya que está constituida fundamentalmente por pacientes con ETM; en la epilepsia extratemporal, sin embargo, la lesión orientativa indicaría etiologías más complejas, extensas y diseminadas, que oscurecen el pronóstico. En los estudios previos sobre epilepsia temporal, la presencia de ETM se asocia a mejor pronóstico^{111, 112}. En una revisión del 2010, por el Chern et al, incluyendo 469 pacientes de más de 16 estudios, con epilepsia refractaria debida a displasia focal cortical, el porcentaje de pacientes libres de crisis al año de la cirugía era del 59.7%. El resultado era similar en niños y adultos¹²⁹. Probablemente, el desarrollo y popularización de aparatos de resonancia con más resolución, ponga de manifiesto la distribución de las displasias de forma más eficaz, y sea posible aumentar el valor predictivo de los hallazgos de RM en la selección de candidatos para resección quirúrgica.

En la relación de los distintos grupos con el pronóstico, tenemos que tener en cuenta que la extensión del tejido cerebral implicado en la génesis y mantenimiento de las crisis, ha sido establecida como el factor pronóstico más importante, ya que la resección completa de este tejido está estrictamente relacionada con la erradicación de las crisis epilépticas^{130, 131}. La resección completa de la zona epiléptogena y lesiva aseguraba la tasa más alta de éxitos (93% frente al 41% en resecciones incompletas). La extirpación de la zona epileptógena, sin extirpación de la zona lesiva, produciría un control inadecuado de las crisis, lo cual es de especial relevancia y justifica un pronóstico menos favorable en el *grupo 0* radiológico, en el cual no se aprecia área lesiva en las

pruebas de imagen, por lo que hay que recurrir a otras herramientas para guiar la resección quirúrgica.

Por último, Berckovic et al, en 1995, establecieron distintas tasas de control según la etiología de las crisis. Observó que los pacientes con esclerosis mesial quedaban libres de crisis en un 60% de los casos, los pacientes con tumores y cavernomas, en un 80%, y los pacientes sin lesión anatomopatológica, en un 36%, a los dos años de la cirugía. Nuestra clasificación agrupa estos aspectos fundamentales y por tanto, tiene una correlación muy estrecha con el pronóstico de los pacientes.

5. RELACIÓN DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA CON LOS RESULTADOS POSTQUIRÚRGICOS

El resultado anatomopatológico se relacionó con los resultados postquirúrgicos. Así, el pronóstico en ambos periodos fue mejor en los pacientes con lesiones quirúrgicas (88 y 100% de Engel I y II, respectivamente, en el primer y segundo periodos), seguidos de los pacientes con lesiones estructurales sugestivas de displasia, ETM, atrofia, etc (62 y 85%, respectivamente). Los pacientes que tuvieron un pronóstico menos favorable fueron aquellos con tejido cerebral normal (50 y 83%).

Aunque los tres grupos radiológicos y las tres categorías anatomopatológicas agrupan entidades similares, su significado pronóstico es distinto. Aquellas RM en las que no se ha detectado ninguna anomalía, podrían incluir pacientes con alteraciones microscópicas no visibles por pruebas de imagen, pero detectables histológicamente. Sin embargo, los exámenes microscópicos de las muestras que corresponden a parénquima normal, podrían incluir un porcentaje de errores diagnósticos, ya que se espera alguna manifestación histológica como causa de la epilepsia focal en la mayoría de los casos. Sin embargo, la correlación de la histología con el pronóstico es similar a la radiológica: el 88 y 100% de pacientes en Engel I y II, en el primer y segundo periodo, con muestras histológicas correspondientes a tumores y cavernomas, respectivamente, frente a un 87 y 100% de pacientes en Engel I y II en el grupo 1 radiológico; 62 y 85% de Engel I ó II en los que estaban en los *grupos 2* anatomopatológicos, versus 65 y 90% en los pacientes con lesiones orientativas radiológicas, y 50% y 83% con histología normal, respecto al 57% y 81% de los pacientes sin hallazgos en la RM. En los estudios en los que se ha analizado el poder predictivo de la RM frente a la histología en la cirugía de la epilepsia resistente, los resultados han sido similares entre ambas técnicas, sugiriendo una alta correlación entre los resultados radiológicos y el estudio anatomopatológico de las piezas de resección^{32, 132}.

6. RELACIÓN DE LA RM CON LOS RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS

En el primer periodo, ninguno de los pacientes con RM clasificada como normal, tuvieron una pieza quirúrgica sin hallazgos patológicos. En el 70% de los que fueron diagnosticados como portadores de una lesión quirúrgica, ésta fue confirmada en el análisis histológico, y en el 89% de los casos en los que se visualizaron alteraciones orientativas, éstas se diagnosticaron por el patólogo que examinó la muestra. Hay un porcentaje alto de "aciertos" en los grupos 1 y 2, mientras que el grupo con RM normal, tuvo en todos los casos, alteraciones anatomopatológicas. La mayoría (87%) de los que tuvieron una RM normal, tuvieron alteraciones histológicas consistentes con el grupo 2 anatomopatológico. En el segundo periodo, el 37% de los que la RM fue normal, tuvieron muestras histológicas normales, en el 58,3% de los casos con lesiones quirúrgicas, éstas se confirmaron postquirúrgicamente, y el 73,7% de los que tenían lesiones orientativas, tuvieron un diagnóstico anatomopatológico consistente. En el grupo 0 radiológico, el 56,25% de los pacientes tenían muestras alteradas. Como era de esperar, algunas RM normales no fueron suficientemente sensibles para la detección de alteraciones microscópicas, visibles con el estudio de la muestra^{1, 70, 132}. También se demuestra un mayor índice de aciertos en el segundo periodo, como sería esperable por la mayor resolución de la RM y experiencia del equipo.

7. RELACIÓN DEL GÉNERO CON EL PRONÓSTICO Y LOS HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Consistentemente con series previas, el género no es un factor significativo en el pronóstico de los pacientes ni en la etiología de las crisis¹³³.

134 .

CONCLUSIONES

La RM es una herramienta eficaz en la selección de candidatos quirúrgicos en la cirugía de la epilepsia, con alto valor pronóstico. La clasificación de los hallazgos de RM en sugestivos de lesión quirúrgica, lesión orientativa, y RM normal, es altamente predictiva del pronóstico postoperatorio.

La presencia de una lesión quirúrgica en la RM preoperatoria sugiere muy buen pronóstico, con cerca de un 100% de buen control de las crisis en Unidades de Epilepsia con experiencia y buena dotación técnica.

En la epilepsia del lóbulo temporal, los resultados postquirúrgicos son uniformemente satisfactorios. Se pueden obtener porcentajes de control muy elevados (88% de Engel I y II), a pesar de que la RM preoperatoria sea normal.

En la epilepsia extratemporal, la RM normal se asocia a mejor pronóstico que la presencia de lesiones orientativas. En la epilepsia de lóbulo temporal, esta relación está invertida, y la RM normal es menos favorable.

La RM tiene una buena correlación con el diagnóstico anatomopatológico de las piezas de resección. La presencia de lesión quirúrgica en la pieza de resección se asocia a un pronóstico satisfactorio muy favorable. La presencia de alteraciones histológicas se relaciona con un resultado quirúrgico superior que los pacientes intervenidos y cuyas muestras fueron correspondientes a tejido cerebral normal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez JI, Pomposo-Gaztelu I. [Surgical pathology of epilepsy]. *RevNeurol*. May 16 2010;50(10):616-622.
2. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res*. Jul 2009;85(1):31-45.
3. Marco P, Sola RG, Ramon y Cajal S, DeFelipe J. Loss of inhibitory synapses on the soma and axon initial segment of pyramidal cells in human epileptic peritumoural neocortex: implications for epilepsy. *Brain Res Bull*. 1997;44(1):47-66.
4. Marco P, Sola RG, Pulido P, et al. Inhibitory neurons in the human epileptogenic temporal neocortex. An immunocytochemical study. *Brain*. Aug 1996;119 (Pt 4):1327-1347.
5. Pulido Rivas P, Sola RG. [Anatomo-functional localization in cerebral cortex. Application of imaging systems as a guide for resection of cortical lesions]. *Rev Neurol*. 1996;24 Suppl 1:S5-61.
6. DeFelipe J, Huntley GW, del Rio MR, Sola RG, Morrison JH. Microzonal decreases in the immunostaining for non-NMDA ionotropic excitatory amino acid receptor subunits GluR 2/3 and GluR 5/6/7 in the human epileptogenic neocortex. *Brain Res*. Sep 19 1994;657(1-2):150-158.
7. Pato-Pato A, Cimas-Hernando I, Lorenzo-Gonzalez JR, Vadillo-Olmo FJ. [The economic impact of epilepsy]. *Rev Neurol*. Sep 1-15 2004;39(5):450-453.
8. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*. Mar 1997;38(3):353-362.
9. Jacoby A, Buck D, Baker G, McNamee P, Graham-Jones S, Chadwick D. Uptake and costs of care for epilepsy: findings from a U.K. regional study. *Epilepsia*. Jul 1998;39(7):776-786.
10. Cano-Abad MF, Herrera-Peco I, Sola RG, et al. New insights on culture and calcium signalling in neurons and astrocytes from epileptic patients. *Int J Dev Neurosci*. Apr;29(2):121-129.
11. Bazil C. Drug Resistant Epilepsy: A Compliance Problem or an abnormality of Transport Proteins? *Epilepsy Curr*. Nov 2003;3(6):204-206.
12. Sinclair DB, Aronyk K, Snyder T, et al. Pediatric temporal lobectomy for epilepsy. *Pediatr Neurosurg*. Apr 2003;38(4):195-205.
13. Sinclair DB, Aronyk K, Snyder T, et al. Extratemporal resection for childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*. Mar 2004;30(3):177-185.
14. Clusmann H. Predictors, procedures, and perspective for temporal lobe epilepsy surgery. *Semin Ultrasound CT MR*. Feb 2008;29(1):60-70.

15. Pastor J, Ortega GJ, Herrera-Peco I, et al. [Differential contribution of preoperative studies to diagnosis in temporal lobe epilepsy surgery.]. *Rev Neurol*. Oct 1 2010;51(7):393-402.
16. Schmidt D, Stavem K. Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: a review of controlled studies. *Epilepsia*. Jun 2009;50(6):1301-1309.
17. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. Aug 2 2001;345(5):311-318.
18. Munari C, Broggi G, Scerrati M. Epilepsy surgery: guidelines for minimum standard equipment and organization. *J Neurosurg Sci*. Dec 2000;44(4):173-176.
19. Tureczek IE, Fandino-Franky J, Wieser HG. Comparison of the epilepsy surgery programs in Cartagena, Colombia, and Zurich, Switzerland. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 4:S35-40.
20. Fogarasi A, Neuwirth M, Gyorsok Z, Czirjak S, Vajda J, Bogнар L. [Epilepsy surgery in childhood: theory and practice]. *Orv Hetil*. Nov 30 2003;144(48):2359-2365.
21. Siegel AM, Jobst BC, Thadani VM, et al. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients. *Epilepsia*. Jul 2001;42(7):883-888.
22. Zumsteg D, Wieser HG. Presurgical evaluation: current role of invasive EEG. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 3:S55-60.
23. Tonini C, Beghi E, Berg AT, et al. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Res*. Nov 2004;62(1):75-87.
24. So EL. Role of neuroimaging in the management of seizure disorders. *Mayo Clin Proc*. Nov 2002;77(11):1251-1264.
25. Cherian PJ, Radhakrishnan K. Selection of ideal candidates for epilepsy surgery in developing countries. *Neurol India*. Mar 2002;50(1):11-16.
26. Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins RM, et al. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. *Neurology*. Jul 1995;45(7):1358-1363.
27. Ferrier CH, Engelsman J, Alarcon G, Binnie CD, Polkey CE. Prognostic factors in presurgical assessment of frontal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Mar 1999;66(3):350-356.
28. Jeha LE, Najm IM, Bingaman WE, et al. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. Jun 27 2006;66(12):1938-1940.

29. Wieshmann UC, Larkin D, Varma T, Eldridge P. Predictors of outcome after temporal lobectomy for refractory temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. Nov 2008;118(5):306-312.
30. Sindou M, Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguiere F. Temporo-mesial epilepsy surgery: outcome and complications in 100 consecutive adult patients. *Acta Neurochir (Wien)*. Jan 2006;148(1):39-45.
31. Roberts DW, Jobst BC, Siegel AM, et al. Investigation of extra-temporal epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2001;77(1-4):216-218.
32. Tellez-Zenteno JF, Hernandez Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. May 2010;89(2-3):310-318.
33. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. Sep 2001;124(Pt 9):1683-1700.
34. Ortega GJ, Peco IH, Sola RG, Pastor J. Impaired mesial synchronization in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*. Dec 23.
35. Jooma R, Yeh HS, Privitera MD, Gartner M. Lesionectomy versus electrophysiologically guided resection for temporal lobe tumors manifesting with complex partial seizures. *J Neurosurg*. Aug 1995;83(2):231-236.
36. Fried I. Management of low-grade gliomas: results of resections without electrocorticography. *Clin Neurosurg*. 1995;42:453-463.
37. Kim JS, Im CH, Jung YJ, Kim EY, Lee SK, Chung CK. Localization and propagation analysis of ictal source rhythm by electrocorticography. *NeuroImage*. Oct 1 2010;52(4):1279-1288.
38. Ortega GJ, Sola RG, Pastor J. Complex network analysis of human ECoG data. *Neurosci Lett*. Dec 12 2008;447(2-3):129-133.
39. Garcia Sola R, Miravet J. Surgical treatment for epilepsy. Results after a minimum follow-up of five years. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1991;52:157-160.
40. Talairach J, Bancaud J, Bonis A, et al. Surgical therapy for frontal epilepsies. *Adv Neurol*. 1992;57:707-732.
41. Cossu M, Lo Russo G, Francione S, et al. Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia*. Jan 2008;49(1):65-72.
42. Harkness W. Temporal lobe resections. *Childs Nerv Syst*. Aug 2006;22(8):936-944.
43. Leiphart JW, Peacock WJ, Mathern GW. Lobar and multilobar resections for medically intractable pediatric epilepsy. *Pediatr Neurosurg*. Jun 2001;34(6):311-318.

44. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. Jun 2006;47(6):952-959.
45. Pulsifer MB, Brandt J, Salorio CF, Vining EP, Carson BS, Freeman JM. The cognitive outcome of hemispherectomy in 71 children. *Epilepsia*. Mar 2004;45(3):243-254.
46. Kastanauskaite A, Alonso-Nanclares L, Blazquez-Llorca L, Pastor J, Sola RG, DeFelipe J. Alterations of the microvascular network in sclerotic hippocampi from patients with epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol*. Aug 2009;68(8):939-950.
47. Blumcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol*. Apr 2002;12(2):199-211.
48. Lado FA, Laureta EC, Moshe SL. Seizure-induced hippocampal damage in the mature and immature brain. *Epileptic Disord*. Jun 2002;4(2):83-97.
49. Kilpatrick C, O'Brien T, Matkovic Z, Cook M, Kaye A. Preoperative evaluation for temporal lobe surgery. *J Clin Neurosci*. Sep 2003;10(5):535-539.
50. Elsharkawy AE, Pannek H, Schulz R, et al. Outcome of extratemporal epilepsy surgery experience of a single center. *Neurosurgery*. Sep 2008;63(3):516-525; discussion 525-516.
51. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Steven DA, et al. Adult-onset epilepsy associated with dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Seizure*. Sep 2008;17(6):498-504.
52. Villarejo F, Alvarez-Sastre C, Martinez-Quinones JV, Colomar P, Martin-Gamero AP, Perez-Diaz C. [Dysembryoplastic neuroepithelial tumors]. *Rev Neurol*. Nov 1-15 1999;29(9):810-814.
53. Adachi Y, Yagishita A. Gangliogliomas: Characteristic imaging findings and role in the temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology*. Oct 2008;50(10):829-834.
54. Diaz-Arrastia R, Agostini MA, Madden CJ, Van Ness PC. Posttraumatic epilepsy: the endophenotypes of a human model of epileptogenesis. *Epilepsia*. Feb 2009;50 Suppl 2:14-20.
55. Kuzniecky RI. Neuroimaging in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 1996;37 Suppl 1:S10-21.
56. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Dec 2002;73(6):643-647.
57. Hashiguchi K, Morioka T, Murakami N, et al. Utility of 3-T FLAIR and 3D short tau inversion recovery MR imaging in the preoperative diagnosis of

- hippocampal sclerosis: direct comparison with 1.5-T FLAIR MR imaging. *Epilepsia*. Sep 2010;51(9):1820-1828.
58. Knake S, Triantafyllou C, Wald LL, et al. 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. *Neurology*. Oct 11 2005;65(7):1026-1031.
 59. Pastor J, Dominguez-Gadea L, Sola RG, et al. First true initial ictal SPECT in partial epilepsy verified by electroencephalography. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Feb 2008;4(1):305-309.
 60. Wehner T, Luders H. Role of neuroimaging in the presurgical evaluation of epilepsy. *J Clin Neurol*. Mar 2008;4(1):1-16.
 61. Herrera-Peco I, Ortega GJ, Hernando-Requejo V, Sola RG, Pastor J. [Voltage sources in mesial temporal area induced by etomidate]. *Rev Neurol*. Sep 1;51(5):263-270.
 62. Herrera-Peco I, Pastor J, Alonso-Cerezo C, Sola RG, Ortega GJ. [Significance of complex analysis of electrical activity in temporal lobe epilepsy: foramen ovale electrodes records]. *Rev Neurol*. Jan 1;52(1):3-12.
 63. Pastor J, Wix R, Meilan ML, et al. Etomidate accurately localizes the epileptic area in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. Apr;51(4):602-609.
 64. Pastor-Gomez J, Pulido-Rivas P, Sola RG. [Review of the literature on the value of magnetoencephalography in epilepsy]. *Rev Neurol*. Nov 16-30 2003;37(10):951-961.
 65. Velasco TR, Sakamoto AC, Alexandre V, Jr., et al. Foramen ovale electrodes can identify a focal seizure onset when surface EEG fails in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. Aug 2006;47(8):1300-1307.
 66. Kanner AM, Parra J, Gil-Nagel A, et al. The localizing yield of sphenoidal and anterior temporal electrodes in ictal recordings: a comparison study. *Epilepsia*. Oct 2002;43(10):1189-1196.
 67. Beghi E, Tonini C. Surgery for epilepsy: assessing evidence from observational studies. *Epilepsy Res*. Aug 2006;70(2-3):97-102.
 68. Rojo P, Caicoya AG, Martin-Loeches M, Sola RG, Pozo MA. [Localization of the epileptogenic zone by analysis of electroencephalographic dipole]. *Rev Neurol*. Feb 16-28 2001;32(4):315-320.
 69. Dominguez-Gadea L, Martin P, Maestu F, Gomez-Utrero E, Sola RG, Rodriguez Eyre JL. [Cerebral perfusion during word repetition in epileptic patients]. *Rev Neurol*. Jan 1-15 2001;32(1):6-10.
 70. Maestu F, Martin P, Gil-Nagel A, Franch O, Sola RG. [Evaluation of epilepsy surgery]. *Rev Neurol*. Mar 1-15 2000;30(5):477-482.

71. Dupont S, Semah F, Clemenceau S, Adam C, Baulac M, Samson Y. Accurate prediction of postoperative outcome in mesial temporal lobe epilepsy: a study using positron emission tomography with 18fluorodeoxyglucose. *Arch Neurol*. Sep 2000;57(9):1331-1336.
72. Duncan JS. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. *Nat Rev Neurol*. Oct 2010;6(10):537-550.
73. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Reutens DC, McKay WJ, Bladin PF. Dystonia, clinical lateralization, and regional blood flow changes in temporal lobe seizures. *Neurology*. Feb 1992;42(2):371-377.
74. Schwartz ES, Edgar JC, Gaetz WC, Roberts TP. Magnetoencephalography. *Pediatr Radiol*. Jan 2010;40(1):50-58.
75. Schwartz ES, Dlugos DJ, Storm PB, et al. Magnetoencephalography for pediatric epilepsy: how we do it. *AJNR Am J Neuroradiol*. May 2008;29(5):832-837.
76. Maestu F, Ortiz T, Fernandez A, et al. Spanish language mapping using MEG: a validation study. *Neuroimage*. Nov 2002;17(3):1579-1586.
77. Maestu C, Gomez-Utrero E, Pineiro R, Sola RG. [Magnetoencephalography: a new functional diagnostic technique for the neurosciences]. *Rev Neurol*. Jun 1-15 1999;28(11):1077-1090.
78. Cats EA, Kho KH, Van Nieuwenhuizen O, Van Veelen CW, Gosselaar PH, Van Rijen PC. Seizure freedom after functional hemispherectomy and a possible role for the insular cortex: the Dutch experience. *J Neurosurg*. Oct 2007;107(4 Suppl):275-280.
79. RamachandranNair R, Otsubo H, Shroff MM, et al. MEG predicts outcome following surgery for intractable epilepsy in children with normal or nonfocal MRI findings. *Epilepsia*. Jan 2007;48(1):149-157.
80. Tovar-Spinoza ZS, Ochi A, Rutka JT, Go C, Otsubo H. The role of magnetoencephalography in epilepsy surgery. *Neurosurg Focus*. Sep 2008;25(3):E16.
81. Stefan H, Scheler G, Hummel C, et al. Magnetoencephalography (MEG) predicts focal epileptogenicity in cavernomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Sep 2004;75(9):1309-1313.
82. Kilpatrick C, Murrie V, Cook M, Andrewes D, Desmond P, Hopper J. Degree of left hippocampal atrophy correlates with severity of neuropsychological deficits. *Seizure*. Jun 1997;6(3):213-218.
83. Martin P, Maestu F, Sola RG. Effects of surgical treatment on intellectual performance and memory in a Spanish sample of drug-resistant partial onset-temporal lobe epilepsy patients. *Seizure*. Apr 2002;11(3):151-156.

84. Gallego I, Ezquiaga E, Betancor D, Sola RG, Pastor J. [Psychogenic non-epileptic seizures in an epilepsy surgery unit]. *Rev Neurol*. Apr 16;52(8):449-456.
85. Matsuura M. Indication for anterior temporal lobectomy in patients with temporal lobe epilepsy and psychopathology. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 9:39-42.
86. Penfield W. Epileptogenic lesions. *Acta Neurol Psychiatr Belg*. Feb 1956;56(2):75-88.
87. Bengzon AR, Rasmussen T, Gloor P, Dussault J, Stephens M. Prognostic factors in the surgical treatment of temporal lobe epileptics. *Neurology*. Aug 1968;18(8):717-731.
88. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand*. Feb 2004;109(2):126-131.
89. Siegel AM, Cascino GD, Meyer FB, et al. Resective reoperation for failed epilepsy surgery: seizure outcome in 64 patients. *Neurology*. Dec 28 2004;63(12):2298-2302.
90. Wyler AR, Hermann BP, Richey ET. Results of reoperation for failed epilepsy surgery. *J Neurosurg*. Dec 1989;71(6):815-819.
91. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of failures and the role of reoperation. *Acta Neurol Scand*. Feb 2005;111(2):126-133.
92. Alarcon G, Valentin A, Watt C, et al. Is it worth pursuing surgery for epilepsy in patients with normal neuroimaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Apr 2006;77(4):474-480.
93. Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain*. Oct 2004;127(Pt 10):2276-2285.
94. Duncan JS, Sagar HJ. Seizure characteristics, pathology, and outcome after temporal lobectomy. *Neurology*. Mar 1987;37(3):405-409.
95. Garcia PA, Laxer KD, Barbaro NM, Dillon WP. Prognostic value of qualitative magnetic resonance imaging hippocampal abnormalities in patients undergoing temporal lobectomy for medically refractory seizures. *Epilepsia*. May-Jun 1994;35(3):520-524.
96. Gashlan M, Loy-English I, Ventureyra EC, Keene D. Predictors of seizure outcome following cortical resection in pediatric and adolescent patients with medically refractory epilepsy. *Childs Nerv Syst*. Jan 1999;15(1):45-50; discussion 50-41.
97. Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, et al. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. *Neurology*. Aug 1998;51(2):465-471.

98. Stavem K, Bjornaes H, Langmoen IA. Predictors of seizure outcome after temporal lobectomy for intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand.* Apr 2004;109(4):244-249.
99. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain.* Sep 2004;127(Pt 9):2018-2030.
100. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain.* May 2005;128(Pt 5):1188-1198.
101. Engel J, Jr., Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology.* Feb 25 2003;60(4):538-547.
102. Pedrosa Sanchez M, Escosa Bage M, Garcia Navarrete E, Sola RG. [Island of Reil and pharmacoresistance in epilepsy]. *Rev Neurol.* Jan 1-15 2003;36(1):40-44.
103. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology.* Apr 23 2002;58(8 Suppl 5):S2-8.
104. Engel J, Jr. Surgery for seizures. *N Engl J Med.* Mar 7 1996;334(10):647-652.
105. Ortega GJ, Menendez de la Prida L, Sola RG, Pastor J. Synchronization clusters of interictal activity in the lateral temporal cortex of epileptic patients: intraoperative electrocorticographic analysis. *Epilepsia.* Feb 2008;49(2):269-280.
106. Elsharkawy AE, Behne F, Oppel F, et al. Long-term outcome of extratemporal epilepsy surgery among 154 adult patients. *J Neurosurg.* Apr 2008;108(4):676-686.
107. Kutsy RL. Focal extratemporal epilepsy: clinical features, EEG patterns, and surgical approach. *J Neurol Sci.* Jun 15 1999;166(1):1-15.
108. McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia.* Oct 2001;42(10):1288-1307.
109. Feichtinger M, Holl A, Korner E, et al. Future aspects of the presurgical evaluation in epilepsy. *Acta Neurochir Suppl.* 2002;84:17-26.
110. Pastor J, Sola RG, Hernando-Requejo V, Navarrete EG, Pulido P. Morbidity associated with the use of foramen ovale electrodes. *Epilepsia.* Mar 2008;49(3):464-469.
111. Sola RG. [When should the pre-operative study of epileptic patients be carried out?]. *Rev Neurol.* Mar 1997;25(139):379-385.

112. Sola RG, Hernando-Requejo V, Pastor J, et al. [Pharmacoresistant temporal-lobe epilepsy. Exploration with foramen ovale electrodes and surgical outcomes]. *Rev Neurol*. Jul 1-15 2005;41(1):4-16.
113. Ipekdal HI, Karadas O, Erdogan E, Gokcil Z. Spectrum of surgical complications of temporal lobe epilepsy surgery: a single - center study. *Turk Neurosurg*. 2011;21(2):147-151.
114. Vickrey BG, Hays RD, Engel J, Jr., et al. Outcome assessment for epilepsy surgery: the impact of measuring health-related quality of life. *Ann Neurol*. Feb 1995;37(2):158-166.
115. Baldauf CM, Cukiert A, Argentoni M, et al. Surgical outcome in patients with refractory epilepsy associated to MRI-defined unilateral mesial temporal sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. Jun 2006;64(2B):363-368.
116. Noachtar S, Borggraefe I. Epilepsy surgery: a critical review. *Epilepsy Behav*. May 2009;15(1):66-72.
117. French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol*. Dec 1993;34(6):774-780.
118. Williamson PD, French JA, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol*. Dec 1993;34(6):781-787.
119. Pastor J, Uzcategui YG, Gal-Iglesias B, Ortega GJ, Sola RG, Menendez de la Prida L. [The pathophysiological foundations of temporal-lobe epilepsy: studies in humans and animals]. *Rev Neurol*. Jun 1-15 2006;42(11):663-673.
120. Pastor J, Hernando-Requejo V, Dominguez-Gadea L, et al. [Impact of experience on improving the surgical outcome in temporal lobe epilepsy]. *Rev Neurol*. Dec 16-31 2005;41(12):709-716.
121. Richardson M. Current themes in neuroimaging of epilepsy: brain networks, dynamic phenomena, and clinical relevance. *Clin Neurophysiol*. Aug 2010;121(8):1153-1175.
122. Nakken KO, Refsland G, Lillestolen KM, Solaas MH. [Seizure-precipitating factors in epilepsy--what do patients report?]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. Aug 25 2005;125(16):2172-2174.
123. Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, Friis ML, Pellock JM, Corey LA. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav*. Feb 2005;6(1):85-89.

124. Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, Friis ML, Pellock JM, Corey LA. The occurrence and characteristics of auras in a large epilepsy cohort. *Acta Neurol Scand.* Feb 2009;119(2):88-93.
125. Pastor J, de la Prida LM, Hernando V, Sola RG. Voltage sources in mesial temporal lobe epilepsy recorded with foramen ovale electrodes. *Clin Neurophysiol.* Dec 2006;117(12):2604-2614.
126. Cascino GD. Neuroimaging in epilepsy: diagnostic strategies in partial epilepsy. *Semin Neurol.* Sep 2008;28(4):523-532.
127. Smith JR, Lee MR, King DW, et al. Results of lesional vs. nonlesional frontal lobe epilepsy surgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1997;69(1-4 Pt 2):202-209.
128. Lombardi D, Marsh R, de Tribolet N. Low grade glioma in intractable epilepsy: lesionectomy versus epilepsy surgery. *Acta Neurochir Suppl.* 1997;68:70-74.
129. Chern JJ, Patel AJ, Jea A, Curry DJ, Comair YG. Surgical outcome for focal cortical dysplasia: an analysis of recent surgical series. *J Neurosurg Pediatr.* Nov 2010;6(5):452-458.
130. Rossi GF, Pompucci A, Colicchio G, Scerrati M. Factors of surgical outcome in tumoural epilepsy. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(8):819-824.
131. Rossi GF, Colicchio G, Scerrati M. Resection surgery for partial epilepsy. Relation of surgical outcome with some aspects of the epileptogenic process and surgical approach. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;130(1-4):101-110.
132. Alonso-Nanclares L, Garbelli R, Sola RG, et al. Microanatomy of the dysplastic neocortex from epileptic patients. *Brain.* Jan 2005;128(Pt 1):158-173.
133. Herrera-Peco I, Fernandez-Millares V, Pastor J, Hernando-Requejo V, Sola RG, Alonso-Cerezo C. [Genetics components in patients with temporal lobe epilepsy]. *Rev Neurol.* Nov 16-30 2009;49(10):541-546.
134. Alonso-Cerezo C, Herrera-Peco I, Fernandez-Millares V, et al. [Family history of epilepsy resistant to treatment.]. *Rev Neurol.* May 1;52(9):522-526.