

RESEÑA

EVALUACION NEUROFUNCIONAL EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL CANDIDATOS A CIRUGIA

Dra. Lilia María Morales Chacón.

Centro Internacional de Restauración Neurológica, Avenida 25 y Calle 158, Playa, Código Postal 11300, Ciudad de La Habana, Cuba.

20 de diciembre de 2004.

TRABAJO PRESENTADO EN OPCION AL GRADO CIENTIFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS MEDICAS.

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico que comprende más de 40 síndromes clínicos y afecta del 0,5 al 1 % de la población mundial, el tratamiento médico inicial logra solo el control del 50 al 80 % de los pacientes, el 20 % restante es considerado médicamente intratable o fármaco resistente, de estos últimos entre el 5 y 10 % pueden ser candidatos potenciales a cirugía. El tratamiento quirúrgico para eliminar las crisis se recomienda, particularmente, en los síndromes remediabiles quirúrgicamente, en los que se destaca la epilepsia del lóbulo temporal mesial o medial (ETM) como la forma más común de epilepsia humana, la más refractaria a la farmacoterapia y en la que se reportan los mejores resultados después de la resección del lóbulo anteromesiotemporal. En el año 2001, se realizó el primer estudio controlado en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT), que demostró estadísticamente la superioridad del tratamiento quirúrgico, en relación con el medicamentoso, para los perfiles de evolución de las crisis y calidad de vida, aún así, se reporta un retraso de 15 a 20 años para la remisión de pacientes a los programas de cirugía. Se requiere entonces, una optimización en la evaluación prequirúrgica que permita la correcta identificación de la zona epileptogénica, pues el fallo quirúrgico, debido a la resección incompleta o errónea de dicha zona representa la principal limitante para el desarrollo de esta modalidad terapéutica.

El presente trabajo, ha permitido introducir en el país una estrategia para la selección y evaluación preoperatoria de pacientes con ELT candidatos a cirugía resectiva no lesional. Se evaluaron los patrones electrográficos del inicio ictal en 667 crisis en 41 pacientes, obtenidas mediante registro prolongado Video EEG (V-EEG) con electrodos extracraneales. En un intento por refinar la focalización se utilizó el análisis espectral compactado del EEG (CSA del inglés) aplicados al patrón EEG gráfico al inicio ictal en pacientes con crisis del lóbulo temporal. El análisis topográfico de la frecuencia ictal dominante en este estudio, clasificó el 52,7 % de las crisis en temporal mesial y el resto no fue categorizado como tal. La realización del CSA nos permitió identificar dos frecuencia ictales predominantes o dominantes en el patrón ictal. La localización topografica de la frecuencia media dominante [$5,56 \pm 1,31$ Hz] determinada por análisis espectral del EEG, permitió predecir en el 78,94 % de los pacientes el diagnóstico de ETM vs. 47,34 % determinado por la inspección visual; sin embargo, los signos conductuales aisladamente no ofrecen información de utilidad para realizar esta distinción. La utilización del método de tomografía eléctrica de resolución variable (VARETA del inglés), permitió determinar un generador de actividad epileptiforme ictal cuya localización coincidió con la zona epileptogénica en todos los pacientes con ELT sometidos a exitosa lobectomía temporal.

SPECT CEREBRAL

En el 100 % de los pacientes se presentó hipoperfusión en el lóbulo temporal. En el 56,25 %, izquierda y en el 43,7 %, derecha. La hipoperfusión se extendió al lóbulo frontal en el 50 % de ellos. Al realizar un análisis discriminante utilizando las medidas de las ROI evaluadas, se encontró que los cambios en la perfusión en el aspecto lateral de la región temporal fueron los de mayor valor lateralizador. Resultaron ipsilaterales al lado de la cirugía en el 87,4 % de los pacientes $\chi^2(2) = 8$, $p < 0,0001$. Asimismo, se encontró un índice de asimetría de la perfusión interhemisférica de 13 y 28 % en los pacientes con ELT izquierda y derecha respectivamente.

En el 100 % de los casos en los que se realizó SPECT ictal, se constató hiperperfusión en el aspecto mesiolateral del lóbulo temporal ipsilateral a la zona epileptogénica. Adicionalmente, se observó activación cerebelar contralateral y de los ganglios basales ipsilaterales a la zona epileptogénica en el 25 y 75 % respectivamente.

Espectroscopia por RMN.

El análisis discriminante utilizando como variable agrupadora la lateralización aportada por el V-EEG permitió encontrar un modelo estadísticamente significativo Wilks Lambda $0,224 F(3,8) = 9,21 p < 0,0056$ cuyas variables de influencia para la información metabólica aportada por la ERM fueron los índices Cho/Cr $p < 0,003$, NAA/Cr $p < 0,001$ y NAA/Cho+Cr $p < 0,03$, y se encontró que en el 92,3 % de los pacientes, se logra lateralizar adecuadamente la zona epileptogénica.

El análisis evidenció que el índice Cho/Cr presentaba un incremento de un 21,2 % en el lado ipsilateral al foco, en tanto, el índice NAA/Cr mostraba una disminución del 16,4 % en el hipocampo ipsilateral, en relación con el contralateral.

El análisis semicuantitativo de las imágenes de tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) cerebral realizado en los estados interictal e ictal, así como las relaciones metabólicas medidas por espectroscopia de RMN (ERM), combinados con

los hallazgos aportados por el registro V-EEG, permitieron localizar-lateralizar la zona epileptogénica en pacientes con ELT que presentaron RMN normales, o con evidencias de alteraciones morfológicas bilaterales.

En otro sentido, se demuestra la existencia de alteraciones en la inmunidad celular en pacientes con ELT, las cuales comenzaron a desaparecer durante el primer año de evolución posquirúrgica. La cuantificación de aminoácidos en el tejido obtenido durante la lobectomía temporal estándar realizada mediante cromatografía líquida de alta resolución, evidenció un incremento de los aminoácidos excitatorios (AAE) especialmente, glutamato, en tanto, los estudios de Inmunohistoquímica realizados, avalan, que además de los mecanismos de necrosis, la cascada clásica de apoptosis está involucrada en la pérdida neuronal asociada a la ELT.

La localización del inicio ictal registrado con electrodos extracraneales y su relación con otras modalidades imagenológicas funcionales, en la definición de la zona epileptogénica durante la evaluación prequirúrgica resulta una de las contribuciones más importante que desde el punto de vista clínico ofrece esta investigación. De igual forma, los resultados del estudio de marcadores biológicos en suero, líquido cefalorraquídeo (LCR) y tejido epileptogénico, representan sin dudas, una contribución a la comprensión de la epileptogénesis del lóbulo temporal en humanos, lo que resulta una novedad científica en este campo.

La tesis está constituido por 10 secciones: Introducción, Revisión Bibliográfica, Pacientes y Métodos, Resultados, Discusión, Conclusiones y Recomendaciones, Anexos, Referencias bibliográficas y Autobiografía. Consta de 174 páginas, 24 figuras y 19 tablas

En la Revisión Bibliográfica, se realiza una extensa revisión acerca de la epilepsia con énfasis en la ELT, en cuanto a los aportes de la cirugía al tratamiento de las variantes rebeldes al tratamiento médico, así como la aplicación del V-EEG y otras técnicas de neuroimágenes en la selección de los pacientes. La sección de Pacientes y Métodos presenta una depurada metodología experimental para la definición de la zona epileptogénica, que incluye procedimientos neurofisiológicos: video-EEG, análisis espectral compactado de la actividad electroencefalográfica ictal y método de solución inversa distribuida para la identificación de generadores. Además, se realizaron estudios de neuroimágenes funcionales SPECT cerebral en estado interictal e ictal y espectroscopia por RMN. Finalmente, se ofrecen cuatro estudios en busca de marcadores biológicos, pertenecientes al campo de la inmunidad humoral y celular, a la evaluación de marcadores de muerte celular y la cuantificación de AAE en el tejido resecado mediante técnicas de inmuno histoquímica y cromatografía líquida de alta resolución respectivamente. En las secciones Resultados y Discusión, se realiza una detallada descripción de los aspectos siguientes: evaluación de la contribución del V-EEG en la caracterización de las crisis parciales de origen temporal, refractarias a tratamiento médico; la evaluación de la relación entre la zona epileptogénica definida por V-EEG y el déficit funcional aportado por estudios imagenológicos funcionales en pacientes con ELT y finalmente, la evaluación de marcadores biológicos en suero, LCR y tejido epileptogénico de pacientes con ELT.

El trabajo está sustentado por 274 citas bibliográficas, de las cuales, el 48 % corresponde al quinquenio 1999 a 2004.

Los resultados que forman parte del trabajo han sido avalados por 16 publicaciones, 15 de ellos en revistas internacionales. Formaron parte de tres ponencias presentadas en las ediciones 12., 14. y 15. del *Forum* Nacional de Ciencia y Técnica. Se obtuvo Resultado Relevante a nivel Municipal y Mención Especial en las dos primeras respectivamente. Actualmente, otro trabajo concursa en el 15. *Forum* Municipal.

Los resultados parciales de esta tesis se han presentado en 50 ponencias en 28 encuentros nacionales e internacionales, en lo que se destaca la presentación sistemática en los Congresos Internacionales y Latinoamericanos de Epilepsia y Neurofisiología Clínica (1998 a 2003).

EL tema abordado en esta tesis representa un punto de debate en la epileptología moderna y su contribución a la evaluación neurofuncional de la zona epileptogénica en pacientes con ELT constituye un aporte de incuestionable novedad científica.

Resulta destacable, la asimilación de la técnica de registro Video-EEG y los estudios imagenológicos funcionales aplicados por primera vez en Cuba en la definición del área epileptogénica, aspecto crucial para el tratamiento quirúrgico de las epilepsias parciales no asociadas a lesiones.

IMPORTANCIA TEORICO PRACTICA

En Cuba, el tratamiento quirúrgico de las epilepsias ha estado restringido a la realización de contados casos de lesionectomías y callosotomías y ha carecido de una evaluación prequirúrgica sistemática como la que se describe, por lo que la realización de este trabajo ha permitido introducir en el país la estrategia para la selección, evaluación y tratamiento quirúrgico de los pacientes candidatos a cirugía resectiva no lesional (ausencia de patología cerebral grosera).

Las conclusiones de estos estudios permiten garantizar un balance costo-beneficio adecuado para la cirugía de la epilepsia en países en vías de desarrollo como Cuba, avalado por la mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes aquejados por ella..

La tesis fue premiada en el Concurso Premio Anual de la Salud que otorga el Ministerio de Salud Pública de Cuba, en la modalidad de tesis de doctorado. Se seleccionó además, para ser presentada al Premio Anual que otorga la Academia de Ciencias de Cuba y en el concurso Mejor Tesis de Doctorado del Ministerio de Educación Superior.