



Universidad CEU San Pablo Madrid

Facultad de Medicina

Doctorado

**ACTIVACIÓN DE LA ZONA EPILEPTÓGENA POR MEDIO
DEL ETOMIDATO EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL
LÓBULO TEMPORAL SUSCEPTIBLES DE TRATAMIENTO
QUIRÚRGICO**

Tesis doctoral para optar al título de Doctora en Ciencias Médicas

Autora: Rybel Wix Ramos

Madrid Septiembre de 2010



Universidad CEU San Pablo Madrid

Facultad de Medicina

**Doctorado de Medicina Molecular Aplicada. Daño Celular, Envejecimiento,
Bioprotección y Oncogénesis.**

**ACTIVACIÓN DE LA ZONA EPILEPTÓGENA POR MEDIO
DEL ETOMIDATO EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL
LÓBULO TEMPORAL SUSCEPTIBLES DE TRATAMIENTO
QUIRÚRGICO**

Tesis doctoral para optar al título de Doctora en Ciencias Médicas

Autora: Rybel Wix Ramos

Director: Jesús Pastor Gómez

Madrid Septiembre de 2010

D JESÚS PASTOR GÓMEZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA,
PROFESOR DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS CLÍNICAS DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD CEU “ SAN PABLO” Y
FACULTATIVO ESPECIALISTA DEL SERVICIO DE NEUROFISIOLOGÍA
CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE “LA PRINCESA”.

CERTIFICA

Haber dirigido la presente Tesis Doctoral: **“ACTIVACIÓN DE LA ZONA
EPILEPTÓGENA POR MEDIO DEL ETOMIDATO EN PACIENTES CON
EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL SUSCEPTIBLES DE TRATAMIENTO
QUIRÚRGICO”**

Y para que conste a los efectos oportunos, se expide el presente certificado en
Madrid a 15 de Julio de 2010.

Dr Jesús Pastor Gómez

Dedicatoria

Esta tesis está dedicada a Richard Joseph Wix Van der ree

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades como el desarrollo de una tesis doctoral es inevitable que te asalte un muy humano egocentrismo que te lleva a concentrar la mayor parte del mérito en el aporte que has hecho. Sin embargo, el análisis objetivo te muestra inmediatamente que la magnitud de ese aporte hubiese sido imposible sin la participación de personas que han facilitado las cosas para que este trabajo llegue a un feliz término. Por ello, es para mí un verdadero placer utilizar este espacio para ser justa y consecuente con ellas, expresándoles mis agradecimientos.

A Jesús Pastor Gómez, de quien he aprendido mucho sobre como debe hacerse la Neurofisiología.

De manera muy especial a Pilar Rojos Alaminos, por recordarme siempre que mi prioridad era cumplir con la tesis, por ayudarme en la redacción, por corregirme. Da gusto contar con alguien que siempre con una sonrisa esta dispuesta a dar lo mejor y a ayudar en todo, es una suerte tenerte cerca.

A mis amigos y compañeros del Hospital Universitario "La Princesa":, Desislava Panova, Guillermo Ortega, Iván Herrera, Virgilio Hernando, por soportarme todos los días con las venturas y desventuras en el desarrollo de este trabajo, por vuestro valioso y desinteresado aporte, esta tesis tiene mucho de cada uno de vosotros.

A Gerardo a sus padres y a Cris por apoyarme y acompañarme durante este camino, por entender siempre lo importante que es esto para mí.

A mis hermanos Ricardo y Reinaldo y a mi madre, aunque no están presentes físicamente, sí que lo están en cada cosa que hago, por recordarme siempre cual era el Norte.

Este trabajo ha dado lugar a las siguientes comunicaciones a Congresos:

- **Activación de la región epileptógena por medio del etomidato en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.** R Wix (ponente), Pastor J, M L Meilán, E De Dios, JL Martínez-Chacón, Sola RG. XLV Congreso de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica, Córdoba, 18 al 20 de octubre de 2007. *Revista de Neurología*, 2007; 46(4): 248-249.
- **Activación farmacológica por etomidato en pacientes epilépticos.** R Wix, (ponente) ML Meilán, JL Martínez-Chacón, E de Dios, I Herrera, Sola RG, Pastor J. XVII *Farmadrid*. Reunión de farmacólogos de la Comunidad de Madrid. Madrid, 11 de julio de 2008.
- **Identification of the epileptogenic zone by etomidate in temporal lobe epilepsy during presurgical evaluation.** Pastor J (ponente), R. Wix, ML Meilán, JL Martínez-Chacón, E de Dios, L Domínguez-Gadea, Sola RG. 8th European Congress on Epileptology, 21-25 de septiembre, 2008; Berlín (Alemania). Comunicación oral.
- **Etomidate activates irritative areas in patients with temporal lobe epilepsy.** R Wix (ponente), M L. Meilán, J L. Martínez-Chacón, E de Dios, R G. Sola, Pastor J. 15th Biennial Congress, of the International Pharmacology-EEG society (IPEG), 24 al 27 de septiembre, Rouffach, (Francia). Comunicación oral.

Así mismo, ha dado lugar a las siguientes publicaciones:

- **First true-ictal SPECT in partial epilepsy verified by electroencephalography.** Pastor J, L Domínguez-Gadea, Sola RG, Hernando V, ML Meilán, E De Dios, JL Martínez, M Borja. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2008; 4(1):305-309.
- **Cambios en la perfusión cerebral inducidos por etomidato en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.** Herrera-Peco I, Wix R,

Domínguez-Gadea L, Meilán ML, Martínez-Chacón JL, De Dios E, Sola RG, Pastor J. *Rev Neurol.* 2009; 49 (11): 561-565.

- **Etomidate accurately localizes the epileptic area in patients with temporal lobe epilepsy.** Pastor J, Wix R, Meilán ML, Martínez-Chacón JL, De Dios E, Domínguez-Gadea L, Herrera-Peco I, Sola RG. *Epilepsia*, 2010; 51(4): 602–609.
- **What changes in brain perfusión induced by etomidate suggest about epilepsy in human patients?** Herrera-Peco I, Wix R, Domínguez-Gadea L, Meilán ML, Martínez Chacón JL, De Dios E, Sola RG, Pastor J. *Epilepsy Res. and Treatment.* Epilepsy Research and Treatment, 2010; ID 654265: 7 paginas. Doi:10.1155/2010/654265.

ÍNDICE GENERAL

RELACIÓN DE ABREVIATURAS	12
CAPITULO I. INTRODUCCIÓN	14
1. Epilepsia	15
2. Epidemiología de la epilepsia	15
3. Epilepsia farmacorresistente	16
4. Cirugía de la epilepsia	16
5. Epilepsia del lóbulo temporal (ELT)	18
6. Resultados quirúrgicos: control de las crisis	20
7. Fisiopatología de la epilepsia	21
7.1. Cambios funcionales y morfológicos que ocurren en las áreas límbicas de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM)	22
8. Clasificación de las zonas cerebrales involucradas en epilepsia	22
8.1.- Zona irritativa:	22
8.2.- Zona de comienzo ictal:	23
8.3.- Lesión epileptógena:	23
8.4.- Zona generadora de los síntomas:	23
8.5.- Zona de déficit funcional:	23
8.6.- Zona epileptógena	23
9. Estrategia diagnóstica en epilepsia farmacorresistente	24
10. Electroencefalograma (EEG)	26
10.1. Registro EEG no invasivo en ELT fármaco-resistente	27
11. Registro EEG con electrodos de foramen oval (EFO)	27
11.1. Historia:	28
11.2. Inserción	28
11.3. Indicaciones de EFO	29
11.4. Complicaciones de los EFO	31
12. Activación del EEG con drogas parenterales	32
13. Epilepsia y anestesia	35
14. Etomidato (Eto)	37
15. Ácido gamma amino butírico (GABA)	39
15.1. Bioquímica del GABA	39
15.2. Receptores GABA:	40
15.3. Interneuronas GABAérgicas	41
16. Tomografía Computarizada de Emisión de Fotón Único (SPECT) cerebral y epilepsia	41
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	43
HIPÓTESIS	44
OBJETIVO GENERAL	44
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44

III. MATERIALES Y MÉTODOS	45
Población de estudio	46
Protocolo de actuación	46
1.1- Monitorización en la unidad de vídeo-EEG del servicio de Neurofisiología Clínica	47
1.2.-Vídeo-EEG con etomidato.	48
En EFO:	49
En <i>scalp</i> :	49
1.3. SPECT con etomidato	50
Etapas 2 Toma de decisiones en base a la evaluación prequirúrgica	51
Etapas 3 Tratamiento quirúrgico	52
Etapas 4 Seguimiento post-quirúrgico	52
Análisis estadístico	53
VII. RESULTADOS	54
Resultados demográficos, datos epidemiológicos, hallazgos prequirúrgicos y evaluación post-quirúrgica	55
Efectos secundarios inducidos por el etomidato	57
Seguridad de la prueba: v-EEG con Eto	60
Activación del EEG:	61
Capacidad de lateralización de la prueba (v-EEG con etomidato)	65
Especificidad del etomidato y cinética del sistema	70
Coeficiente de lateralización	72
Coeficiente de lateralización (cl)mesial	73
Coeficiente de lateralización (cl)lateral	73
Cambios en la perfusión cerebral inducidos por el etomidato	74
VIII. DISCUSIÓN	79
Datos epidemiológicos, evaluación pre-quirúrgica y resultados quirúrgicos	80
Efectos secundarios inducidos por el etomidato	81
Seguridad de la prueba: v-EEG con etomidato.	82
Efectos cardiovasculares:	82
Activación del EEG:	83
Actividad epileptiforme del EEG inducida por Eto:	84
Especificidad y Cinética de la actividad inducida por el etomidato	85
Lateralización por medio del etomidato de la zona de inicio ictal	86
Cambios en la perfusión cerebral inducidos por el Eto: SPECT cerebral y Eto.	86
X. CONCLUSIONES	89
X. BIBLIOGRAFÍA	91

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS:

Tabla 1. Cirugía de la Epilepsia curativa y paliativa _____	16
Tabla 2. Control de las crisis según la clasificación de Engel _____	19
Tabla 3. Activación del EEG con drogas parenterales _____	32-33
Tabla 4. Análisis de datos epidemiológicos, hallazgos prequirúrgicos y evaluación post-quirúrgica _____	55
Tabla 5. Efectos secundarios producidos por el Eto y su distribución por sexo _____	57
Tabla 6. Coeficiente de lateralización y evolución post-quirúrgica _____	72

FIGURAS:

Figura 1. Corte histológicos de hipocampos _____	18
Figura 2. Registro de EEG en scalp y EFO _____	27
Figura 3. Radiografía de EFO _____	29
Figura 4. Corte de la región mesial de un cerebro con EFO _____	29
Figura 5. Estructura química del Etomidato _____	36
Figura 6. Hendidura sináptica: transformación de Glutamato a GABA _____	40
Figura 7. Imagen en el v-EEG: momento de administración del Eto _____	47
Figura 8. Organigrama del protocolo de actuación de la UCE _____	50
Figura 9. Registro electrocortigráfico (ECoG) _____	51
Figura 10. Frecuencia de crisis antes de la cirugía _____	54
Figura 11. Registro de una crisis espontánea _____	58
Figura 12. Registro del inicio de una crisis inducida por Eto _____	59
Figura 13. Efectos cardiovasculares inducidos por Eto _____	60
Figura 14. Cambios del EEG en scalp y en EFO inducidos por Eto _____	61
Figura 15. Efecto del Eto en el EEG de scalp, en el canal F4-C4 _____	62
Figura 16. Registro EEG de scalp y EFO de paciente con ELT izquierda _____	63
Figura 17. Efecto producido por el Eto sobre la actividad irritativa _____	64
Figura 18. Gráficos que muestran el efecto del Eto en los pacientes diagnosticados de ETM izquierda de acuerdo al v-EEG _____	65-66
Figura 19. Gráficos que muestran el efecto del Eto en los pacientes diagnosticados de ETM derecha de acuerdo al v-EEG _____	67
Figura 20. Paciente con crisis bitemporales _____	68
Figura 21. Paciente con lateralización incorrecta _____	69
Figura 22. Cinética de la actividad inducida por el Eto _____	70

Figura. Correlación entre los coeficientes de lateralización: mesial y lateral	73
Figura 23. Efectos del Eto sobre la perfusión cerebral local determinada mediante SPECT	77
Figura 24 Registro v-EEG durante la administración de Eto de una paciente que tiene crisis durante la administración el fármaco	75
Figura 25. Registro del SPECT cerebral de esa misma paciente	76

ECUACIONES:

Ecuación 1. Equivalente de la primera derivada para series discretas	48
Ecuación 2. Coeficiente de lateralización	48
Ecuación 3. Cambios en el flujo sanguíneo cerebral (Δ).	51

RELACIÓN DE ABREVIATURAS

AHE: Amigdalohipocampectomia.
Δ: Delta.
DE: Desviación estándar.
DEI: Descargas epileptógenas interictales.
ECG: Electrocardiograma.
ECoG: Electroencefalografía.
EEG: Electroencefalograma.
EFO: Electrodo de foramen oval.
Em: Esclerosis mesial.
Eto: Etomidato
ELT: Epilepsia de lóbulo temporal.
ETM: Epilepsia temporal mesial.
ES: Error estándar.
FSC: Flujo sanguíneo cerebral.
GABA: Acido gamma amino butírico.
Hz: Hercios.
H U: Hospital Universitario
LCR: Líquido cefalorraquídeo
MEG: Magnetoencefalografía.
N: tamaño muestral.
NE: Noradrenalina.
Nro: Número
OMS: Organización Mundial de la Salud.
REM: Rapid eye movement
RM: Resonancia magnética
PET: Tomografía por emisión de positrones.
SaO₂: Saturación arterial de oxígeno.
SEEG: Esteroelectroencefalografía.
SISCOM: Sustracción ictal SPECT coregistered to MRI.
SPECT: Tomografía computada con emisión de fotón único.
TAC: Tomografía axial computarizada.

TM: Temporal mesial.

TIRDA: Actividad temporal delta rítmica intermitente.

UCE: Unidad de Cirugía de la Epilepsia.

v-EEG: Video electroencefalografía.

\bar{X} : Media.

ZE: Zona epileptógena.

ZI: Zona irritativa.

ZII: Zona de inicio ictal.

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

1. Epilepsia

Se entiende por ataque o crisis epiléptica la descarga brusca, anormal por su intensidad e hipersincronía de un grupo de neuronas, que produce síntomas sensoriales, sensitivos o motores; con o sin pérdida de conciencia de breve duración (Dichter, 1994; Zarranz, 2000).

El término epilepsia alude la repetición de crisis epilépticas. Es, por tanto un trastorno crónico (Porter, 1986), al que la OMS define como “una alteración crónica del cerebro de etiologías diversas, caracterizado por crisis recurrentes, producidas por descargas excesivas de las neuronas cerebrales” (Gastaut, 1973).

En términos generales, conviene tener en cuenta los siguientes principios (Adams et al, 1997):

a) No toda descarga paroxística del cerebro, aunque sea detectable en el electroencefalograma (EEG), es una crisis epiléptica si no tiene traducción clínica.

b) Las disfunciones paroxísticas cerebrales cuya base no sea una descarga neuronal hipersíncrona sino de otro tipo, no deben ser consideradas crisis epilépticas, aunque pueden dar lugar a manifestaciones clínicas parecidas.

c) Las descargas hipersíncronas de otros agregados neuronales fuera de la corteza cerebral que pueden dar lugar a manifestaciones clínicas paroxísticas como neuralgias, vértigo, mioclonías, ataxia o espasmos musculares, tampoco son crisis epilépticas, aunque respondan a los mismos fármacos.

2. Epidemiología de la epilepsia

La media de prevalencia de epilepsia estimada es de 0,52% en Europa y en USA es de 0,68%, pudiendo llegar hasta un 1,5% (Strzelczyk, 2008), es decir, la epilepsia afecta entre el 0,5-2% de la población mundial y puede ser considerada la enfermedad neurológica más prevalente (Theodore et al., 2006). Aproximadamente el 75-80% de los pacientes epilépticos se controlan con la medicación, pero existe un número importante de pacientes epilépticos resistentes a la terapia farmacológica (Engel, 1996), estos pacientes son candidatos al tratamiento quirúrgico. La tasa específica de prevalencia más alta se registra en el grupo comprendido entre 25-49 años y desciende en la población más vieja. Las crisis focales constituyen el 61,1%, y la epilepsia generalizada

en el 30,9%. La proporción de epilepsia no controlada, definida como la presencia de crisis frecuentes de al menos una crisis/mes durante más de 18 meses, es de 15,6%, lo que corresponde a una prevalencia de 0,94 por 1.000 habitantes.

3. Epilepsia farmacorresistente

En sentido estricto incluye a aquellos pacientes a los que no se logra controlar las crisis. Es decir, la falta de respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos correctamente impuestos, a dosis adecuadas, con niveles en sangre correctos que habiendo seguido tratamientos monoterápicos consecutivos y uno politerápico, no han logrado el efecto esperado. La politerapia puede producir una reducción del 50% de la frecuencia de las crisis en alrededor del 30-40% de estos pacientes que no responden a las primeras 2 ó 3 drogas de antiepilépticos de primera línea (Schuele y Lüders, 2008). Otro aspecto a evaluar son los efectos colaterales de los antiepilépticos.

4. Cirugía de la epilepsia

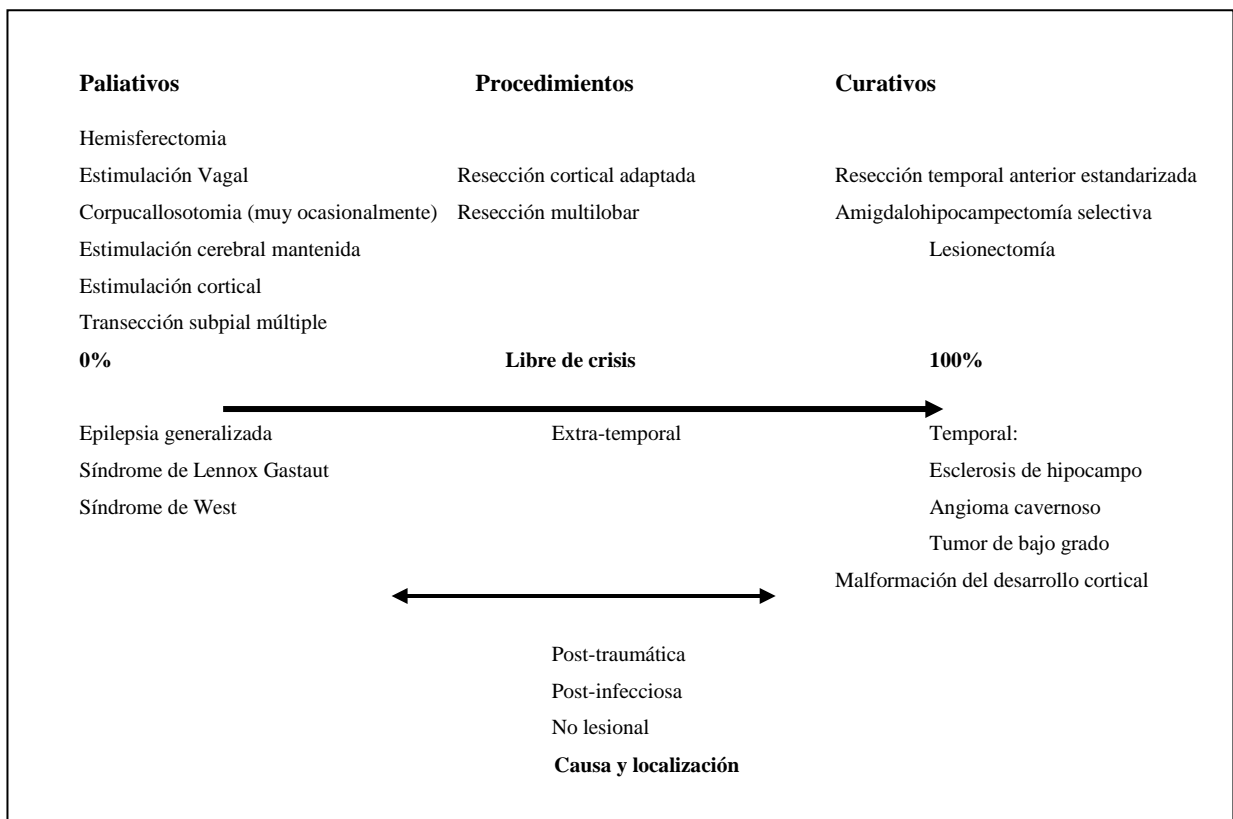
El concepto de cirugía de la epilepsia debe quedar reservado para aquellas intervenciones quirúrgicas realizadas sobre el sistema nervioso con el fin de tratar la epilepsia farmacorresistente (Villanueva y Sola, 2009).

En el momento actual, el tratamiento quirúrgico para pacientes epilépticos con crisis focales que no responden a la medicación disponible es una opción terapéutica ampliamente aceptada (Engel 1996). A pesar de la evidencia existente, acerca de que el tratamiento quirúrgico, es la mejor elección es los pacientes con epilepsia fármaco-resistentes adecuadamente seleccionados, la cirugía de la epilepsia es aún muy poco utilizada (Schuele, 2008). Existe ya un primer ensayo clínico sobre epilepsia del lóbulo temporal (ELT) con nivel de evidencia Ib que demuestra la eficacia y superioridad del tratamiento quirúrgico con respecto al tratamiento farmacológico (Wiebe, 2001). Además, la ELT es la que mejor responde al tratamiento quirúrgico (Salanova et al., 1999).

El objetivo del tratamiento quirúrgico es disminuir o eliminar la tendencia del cerebro a presentar crisis epilépticas de forma recurrente, a la vez que evitar el deterioro de las funciones cerebrales, con la condición añadida de que e la cirugía no implique la producción de déficits neurológicos en el paciente (Villanueva y Sola, 2009).

Los tipos de procedimientos quirúrgicos admitidos internacionalmente son: resecciones corticales temporales, resecciones corticales frontales, parietales, rolándicas, occipitales o zonas de transición entre las anteriores (Villanueva y Sola, 2009). Con la resección cortical; lo que se pretende es extirpar solamente el suficiente tejido neuronal para eliminar las crisis sin producir déficit neurológico. Los límites de la corteza cerebral a resecar van a venir dados por la evaluación prequirúrgica del paciente y por los estudios intraoperatorios realizados, sin estar necesariamente asociada el área a resecar con una lesión cerebral visible en la RM. Entre el 60-70% de los pacientes a los que se le practica resección temporal anterior quedan libres de crisis con un seguimiento a 2 años (Schuele y Lüders, 2008). Los resultados funcionales obtenidos en nuestro centro, han sido excelentes, y el 100% de los pacientes están en grados I y II de Engel a los 2 años de seguimiento (Pastor et al., 2005).

Tabla 1. Cirugía de la epilepsia curativa y paliativa (Schuele y Lüders 2008).



Otro tipo de procedimiento quirúrgico utilizado son las lesionectomias, con ellas lo que se pretende es quitar exclusivamente una lesión estructural, planteando la

erradicación de la crisis, al asumir la lesión como la causa de epilepsia. En las malformaciones vasculares o tumorales la lesionectomía es la opción indicada (Schuele y Lüders, 2008).

Existen algunos pacientes, en los que el control de las crisis no es un objetivo realista, por ello se usan técnicas paliativas como la estimulación del nervio vago, corpuscallosotomía y la transección subpial múltiple (ver tabla 1). La resección anatómica de algún hemisferio o la desconexión funcional, han reportado algún beneficio en niños con epilepsia catastróficas (Schuele y Lüders, 2008).

El objetivo por tanto, es conseguir una extirpación completa de lesión y zona epileptógena. La convergencia de los hallazgos neurofisiológicos (necesarios para definir correctamente la zona epileptógena) y de imagen (necesarios para definir bien la zona lesiva) proporcionan los mejores resultados (Cascino et al., 1993).

5. Epilepsia del lóbulo temporal (ELT)

La epilepsia del lóbulo temporal constituye una de las formas más frecuentes de epilepsia farmacorresistente (Engel, 1996). En el paciente con epilepsia del lóbulo temporal, la región epileptógena por lo general se encuentra en estructuras temporales como el hipocampo y la región parahipocámpal que están afectados por la esclerosis mesial, el sustrato histológico más común en la epilepsia del lóbulo temporal (Babb y Brown, 1987). La esclerosis se caracteriza (ver figura 1) por una reducción del volumen del hipocampo junto con una pérdida selectiva de las neuronas en la corteza entorrinal, el hilus del giro dentado y las áreas CA1 y CA3 del hipocampo. Estas alteraciones van acompañadas de un proceso de alteración de los axones de las fibras musgosas conocidos como “sprouting” (Sutula et al., 1989).

El potencial epileptógeno de este trastorno resulta de la pérdida de neuronas específicas en el hipocampo y la reorganización sináptica de los elementos celulares, que desembocan en hipersincronización e hiperexcitabilidad. Así como disponemos de cuantiosa información referente a la fisiopatología de la epilepsia del lóbulo temporal mesial (ETM), establecida gracias a los estudios realizados en las unidades de cirugía de la epilepsia y a modelos de experimentación animal (Engel, 1989-a; De Felipe, 1999), aún se desconocen los acontecimientos que inician el proceso. A pesar de la intensa investigación sobre los mecanismos básicos de la ETM, aún no está claro cuál es el

verdadero papel del hipocampo esclerótico en este tipo de epilepsia (Engel, 1996). Una cuestión que se plantea en los estudios actuales sobre ETM es ¿hasta qué punto el hipocampo esclerótico constituye la región responsable de las crisis epilépticas? Los resultados quirúrgicos, con un elevado porcentaje de casos libres de crisis, parecen avalar la hipótesis de una participación clave del hipocampo (Lüders, 1992). Sin embargo las investigaciones en paciente con ETM cada vez apoyan más la idea de la multifocalidad de las crisis, afectando a regiones relativamente extensas del lóbulo temporal, la amígdala y la zona parahipocampal, estructuras típicamente resecaadas durante la cirugía (Zumsteg et al., 2006-a; Pastor et al., 2006). Por tanto, parece que la participación del hipocampo en las crisis epilépticas podría constituir un epifenómeno relacionado con su mayor tendencia a la hiperexcitabilidad refleja (Menéndez, 2002 y 2006). De hecho los estudios electrofisiológicos en modelos animales de *kindling* sugieren que son otras las estructuras claves en la iniciación de las crisis parciales de tipo tónico-clónico antes de que aparezcan las manifestaciones de esclerosis (Pireda y Gale, 1985).

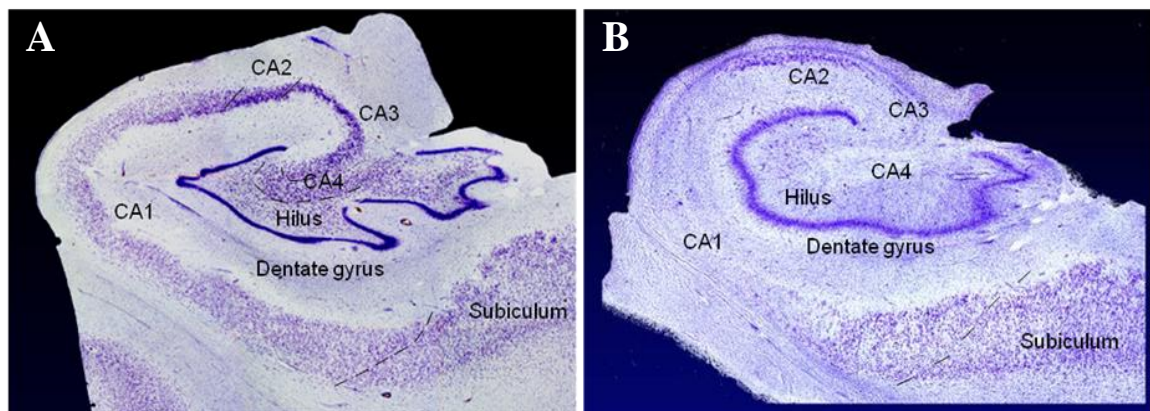


Figura 1. Cortes histológicos de hipocampos A: normal con sus capas (CA1, CA2, CA3, CA4) el hilus gyrus dentado y subiculum, B: Hipocampo de un paciente con esclerosis temporal mesial, obsérvese la reducción de tamaño y la pérdida de las capas CA1 y CA3 (cortesía del Dr De Felipe).

Existe la idea de que algunas crisis de fenotipo límbico pueden ser originadas por descargas originadas en la corteza piriforme y perirrinal, así como en otras estructuras de la región temporal antes de invadir el hipocampo (Pireda y Gale, 1985). Estos niveles patológicos de actividad se traducirían posteriormente, en mecanismos moleculares y celulares desencadenantes de un proceso de epileptogénesis en el propio hipocampo y en toda la región para-hipocampal, demostrando que los mecanismos

subyacentes de las crisis y la epileptogénesis constituyen procesos diferentes (Menéndez, 2006). Estudios recientes (Köhling y Avoli, 2006) están dirigiendo su atención hacia otras regiones del cerebro como el subiculum, analizando la función GABAérgica y las corrientes persistentes de Na⁺.

6. Resultados quirúrgicos: control de las crisis

La clasificación estandarizada más difundida de los resultados post-quirúrgicos en cuanto a presencia de crisis es obra de Engel (1987); la reforma ligeramente en 1993 (Engel et al., 1993). Consiste básicamente en 4 grupos, que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Control de las crisis según la clasificación de Engel.

GRADO I Libres de crisis incapacitantes	A	COMPLETAMENTE LIBRE DE CRISIS TRAS LA CIRUGÍA.
	B	Crisis parciales simples no incapacitantes desde la cirugía.
	C	Algunas crisis incapacitantes tras la cirugía pero sin crisis incapacitantes durante al menos 2 años.
	D	Convulsiones generalizadas con la retirada de la medicación.
Grado II Casi libre de crisis o crisis excepcionales incapacitantes	A	Inicialmente sin crisis incapacitantes pero ahora con algunas.
	B	Crisis incapacitantes raras desde la cirugía.
	C	Crisis incapacitantes algo más frecuentes pero rara desde hace al menos 2 años.
	D	Crisis exclusivamente nocturnas
Grado III Mejoría significativa	A	Reducción importante del número de crisis (>90%)
	B	Intervalos prolongados sin crisis, que suponen más de la mitad del periodo de seguimiento pero menos de dos años.
Grado IV No hay mejoría significativa	A	Reducción significativa
	B	Sin cambios apreciables
	C	Empeoramiento de las crisis

Los niveles I y II de Engel, son fáciles de homogeneizar y comparar entre las distintas unidades de cirugía de epilepsia (UCEs) y se consideran como éxitos

quirúrgicos, ya que suponen la desaparición completa de las crisis o la existencia de fenómenos críticos no incapacitantes (como auras, crisis parciales simples muy limitadas, aparición de crisis por retirada de medicación o crisis nocturnas no incapacitantes). Los niveles III y el IV-A son más complejos de homogenizar y valorar, (Sola, 2003-b).

Como se ha dicho anteriormente, los resultados quirúrgicos en cuanto a la frecuencia de crisis, han ido claramente mejorando con el tiempo y la mayor experiencia neuroquirúrgica (Engel et al, 1993; Pastor et al., 2005).

7. Fisiopatología de la epilepsia

El estudio de la actividad interictal in vitro ha permitido abordar los posibles mecanismos responsables de la hiperexcitabilidad responsable de las crisis en los pacientes epilépticos. Así, se ha podido comprobar que la inhibición de los receptores del ácido gamma-amino butíricos tipo A ($GABA_A$) genera descargas paroxísticas de tipo epileptógeno de morfología similar a la estudiada en animales (Avoli y Oliver, 1989). Estas descargas también requieren de la inhibición de los receptores presinápticos de tipo $GABA_B$, que presuntamente se localizan en interneuronas vecinas (Louvel et al., 2001). Los receptores NMDA de glutamato parecen estar implicados también, en la sincronización epileptiforme y en la epileptogénesis; aunque el papel exacto de las sinapsis excitatorias mediadas por receptores NMDA en la modulación de la excitabilidad en neuronas neocorticales y el dentado en humanos está aún por establecerse (Köhling, 2006). Otro fenómeno que presumiblemente contribuye a la sincronización de extensas regiones corticales durante las espigas interictales es la elevación de la concentración extracelular de K^+ , que podría despolarizar interneuronas vecinas, aumentando de este modo la extensión de la región sincronizada (Louvel et al., 2001). Cerca del 80% de las neuronas neocorticales obtenidas cerca de la lesión epileptógena generan potenciales postsinápticos excitatorios prolongados sin algún signo de actividad inhibitoria incluso con estímulos intensos, además de despolarizaciones paroxísticas de tipo todo o nada (Avoli, et al., 2005). Dichos potenciales excitatorios están ampliamente distribuidos por la corteza, pueden registrarse de forma sincrónica en regiones claramente separadas y poseen una

morfología similar a las puntas u ondas agudas observadas clínicamente en el EEG (Köhling et al., 2000).

Los astrocitos son un tipo de células gliales excitables, el papel de los astrocitos en la epileptogénesis está aún por definirse, se sabe que contribuyen indirectamente a la red de excitabilidad neuronal (Hinterkeuser et al., 2000). Se ha demostrado que la función de los astrocitos del hipocampo esclerótico se encuentra alterada (Avoli, 2006; Herrera-Peco et al., 2008; Ivens et al., 2007).

7.1. Cambios funcionales y morfológicos que ocurren en las áreas límbicas de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM)

El subiculum tiene una posición estratégica en el sistema límbico (Gloor, 1982). La hiperexcitabilidad de esta estructura parece contribuir a la propagación de los eventos epileptógenos hacia otras estructuras del sistema límbico y extralímbico (Cohen et al 2003).

Además existen evidencias que sugieren cambios en la homeostasis del Cl^- , el principal ión de los canales operados por GABA tipo A. Algunas células del tejido epileptico humano adoptan el fenotipo para la homeostasis del Cl^- similar al de etapas ontogénicas anteriores; donde la señal GABAérgica es despolarizante (Cohen et al., 2002).

Otro mecanismo implicado en la epileptogénesis es la disminución en la expresión (down-regulation) del co-transportador K^+/Cl^- como resultado de la desaferentación de las células CA1 en la esclerosis mesial (Cohen et al., 2000). A pesar de estos datos, aún quedan numerosas incógnitas acerca de la fisiopatología.

8. Clasificación de las zonas cerebrales involucradas en epilepsia

Desde un punto de vista teórico podemos diferenciar varias regiones funcionales responsables de los distintos aspectos de la fenomenología de la epilepsia (Lüders et al., 1993 -a).

8.1.- Zona irritativa (ZI): región del córtex que genera las descargas epileptógenas interictales. Su estudio se realiza mediante electroencefalografía (EEG).

8.2.- Zona de comienzo ictal (ZII): región del córtex que inicia las crisis. Se estudia mediante EEG invasivo.

8.3.- Lesión epileptógena: patología estructural cerebral capaz de causar o estar asociada con las crisis. Su estudio incluye tomografía axial computerizada (TAC), resonancia magnética (RM) y anatomía patológica. Un ejemplo paradigmático es la esclerosis temporal mesial.

8.4.- Zona generadora de los síntomas: región cerebral que produce la sintomatología clínica inicial (este aspecto es muy importante). Su estudio se realiza mediante la observación vídeo-electroencefalografía (v-EEG).

8.5.- Zona de déficit funcional: región cortical responsable de las disfunciones no epilépticas. Se estudia mediante exploración neurológica, neuropsicología, tomografía computerizada con emisión de fotón único (SPECT) y tomografía de emisión de positrones (PET).

8.6.- Zona epileptógena (ZE): el concepto de zona epileptógena fue desarrollado por Talairach y Bancaud para enfatizar la importancia para el tratamiento quirúrgico de encontrar la zona donde se originan las crisis. Posteriormente muchas definiciones se han propuesto quizás la más importante aunque incompleta probablemente sea la formulada Manuri y Bancaud, en 1987; “Es el sitio de inicio y el área primaria de organización de las crisis epilépticas”. Esta definición indica que la zona epileptógena es sólo parte de lo que podríamos llamar red epileptogénica, este término se referiría más tarde a las múltiples estructuras cerebrales interconectadas, que están involucradas en el inicio, la propagación y la expresión clínica de las crisis epilépticas. Desde una perspectiva quirúrgica la ZE puede ser definida como el área cortical total necesaria para generar crisis epilépticas y que debe ser extirpada (o desconectada) para abolir las mismas. Esta definición operacional debe ser confirmada después de la cirugía. Que el paciente quede libre de crisis solo confirma que la ZE ha sido incluida dentro de la zona reseca (la resección ha sido suficiente), pero esto no quiere decir que la zona epileptogénica queda exactamente restringida a extensión de la resección. El significado del fallo del control de las crisis es mucho más ambiguo: la definición de la zona epileptógena fue incorrecta o incompleta o bien no ha sido reseca toda la zona epileptógena por el riesgo funcional.

En el registro electroencefalográfico, la definición de la ZE resulta del análisis exhaustivo sobre el origen y la propagación de las descargas ictales y su correlato clínico.

La fisiopatología de la epilepsia, por tanto, debe explicar los aspectos siguientes:

1.- Cuáles son los procesos anómalos subyacentes a la hiperexcitabilidad neuronal y al mal funcionamiento de la red neural.

2.- Cómo se engarzan anatómica y fisiopatológicamente las diferentes regiones teóricas indicadas más arriba.

9. Estrategia diagnóstica en epilepsia farmacorresistente

Sería ideal que estudios no invasivos proporcionaran información suficiente de la zona a reseca durante la cirugía de la epilepsia. Sin embargo en muchos pacientes epilépticos las pruebas no invasivas no aportan suficientes resultados.

Las pruebas complementarias realizadas a los pacientes con epilepsia farmacorresistente están dirigidas a localizar diferentes zonas cerebrales (zona irritativa, zona de comienzo de la crisis, zona de los síntomas, zona de déficit funcional), que en conjunto definen la zona epileptógena (Rosenow y Lüders., 2001). La localización de la ZE es el objetivo más importante de la evaluación prequirúrgica de estos pacientes (Kirchberger et al., 1998). La evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia focal debe incluir una evaluación neurológica, neuropsicológica y psiquiátrica; así como un EEG convencional, un SPECT interictal y si es posible uno ictal. Además se les debe realizar una RM de al menos 1,5 T usando los protocolos específicos para epilepsia y un v-EEG de *scalp* (Sola, 1997; Sola et al., 2005; Pastor et al., 2005). En algunos casos debe ser completada la evaluación pre-quirúrgica con PET o con la magnetoencefalografía (MEG). Usualmente estas pruebas son suficientes para realizar el diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal y para identificar el lóbulo temporal afectado (Boon y Williamson, 1989; Wieser y Williamson, 1993; Kilpatrick et al., 1997).

En algunos pacientes sin embargo se necesitan estudios más invasivos. Estos casos incluyen pacientes sin lesiones visibles en la RM, o con lesiones bilaterales, pacientes con discrepancias significativas entre las pruebas de evaluación pre-quirúrgica y los hallazgos (eléctricos o clínicos) que causan dudas sobre la localización del foco.

La gran resolución obtenida con los registros v-EEG invasivos, en los cuales la actividad cerebral se recoge directamente del espacio intracraneal, es sin duda, de gran utilidad en la localización de la ZE. Son técnicas de registro específicas utilizando electrodos subdurales, electrodos profundos o electrodos de foramen oval (EFO) (Pastor et al., 2005; Sola et al., 2005; Pastor, 2008-a). Los primeros dos métodos se consideran invasivos ya que los electrodos están en contacto con el tejido cerebral. Los registros con EFO se consideran semi-invasivos porque los electrodos están colocados dentro de la cavidad craneal, pero no en contacto con el tejido cerebral (Wieser y Schwarz, 2001). Además con los otros electrodos hay que realizar craneotomía mientras que los EFO son introducidos por los orificios naturales del cráneo (el foramen oval).

En más del 50% de los casos, es suficiente el EEG de superficie prolongado (registros de sueño, vigilia, interictales e ictales) para el diagnóstico y lateralización de la epilepsia parcial temporal, sobre todo si se conjuga con el resto de las pruebas de neuroimagen (Sola et al., 2005).

En nuestra experiencia en el HU “La Princesa” en un alto porcentaje de casos (superior al 70%), vamos a encontrar discrepancias entre las pruebas diagnósticas no invasivas, sobre la lateralización del foco epileptógeno. A esta situación hay que añadir las dudas sobre la ayuda real que aporta la RM en la selección de estos pacientes. En este sentido, se ha afirmado que es un factor de buen pronóstico tener un estudio positivo en la RM (McIntosh, 2004). Pero, en una publicación realizada por nuestro equipo, donde analizamos el valor localizador de las pruebas para la identificación del foco epileptógeno en ELT; el número de estudios informativos en la RM fue sólo del 65%, lo que implica que un 35% de pacientes que obtuvieron Engel I y II a los dos años fueron abordados con seguridad razonable de éxito en base a los hallazgos de v-EEG (Pastor et al., 2005).

En la práctica cuando los estudios no invasivos proporcionan información no concordante o incierta sobre la localización del foco epileptógeno, los estudios invasivos incluido los electrodos profundos debe ser usados (Diehl y Lüders, 2000). Se definen como resultados no concordantes cuando la RM, el PET/SPECT y el v-EEG arrojan resultados distintos. Además hay que definir la relativa importancia que tiene cada una de las pruebas no invasivas en la localización del foco epiléptico (Nayels y Lüders, 1991). En el Hospital Universitario La Princesa (Pastor et al., 2008) se ha demostrado la utilidad de los EFO en la localización del foco epileptógeno en pacientes

operados de ELT. Desafortunadamente no existe una comparación sistemática de los resultados quirúrgicos y la morbimortalidad usando los diferentes electrodos (*scalp*, EFO, subdurales y profundos).

Es más frecuente obtener buenos resultados quirúrgicos en pacientes con un registro ictal localizado a un lóbulo temporal con una lesión visible (83%) que en aquellos con registros no lateralizadores (63%) o cuando las crisis se propagan al hemisferio contra-lateral (46%) (Schulz et al., 2000).

10. Electroencefalograma (EEG)

Las dendritas apicales de las células piramidales se encuentran orientadas perpendiculares a la superficie, recibiendo una gran variedad de impulsos sinápticos. Las sinapsis de estas células son la principal fuente generadora de la actividad registrada en el EEG (Westbrook y Kandel, 2000).

La actividad eléctrica del EEG es una medición atenuada del flujo de corriente extracelular de la suma de muchas neuronas. Sin embargo no todas las células contribuyen de igual manera a la generación de la actividad del EEG. El EEG de superficie generalmente refleja predominantemente la actividad de las neuronas corticales cercanas a los electrodos; mientras que estructuras como el hipocampo, el tálamo o el mesencéfalo no contribuyen directamente a la actividad recogida en el EEG de superficie (Westbrook y Kandel, 2000). La señal recogida en el EEG está inevitablemente atenuada por las capas de tejido y el hueso, los cuales actúan como resistencia en el circuito eléctrico (Westbrook y Kandel, 2000); por ello la amplitud de la actividad registrada en el EEG es mucho más pequeña (10^{-6} V) que los cambios de voltaje registrados en una simple neurona (10^{-3} V).

El EEG es la prueba complementaria que por sí sola proporciona más información en epilepsia (Engel 1989; Noachtar y Rémi, 2009); pero el EEG de rutina de 20-30 minutos pueden ser insuficientes especialmente si no se obtiene sueño; puede ser necesario repetir un estudio prolongado para detectar anomalías interictales. Los resultados del EEG son muy específicos y solo un 1-2% de la población no epiléptica, sobre todo niños tienen actividad epileptiforme que son falsos-positivos (Schuele y Lüders, 2008).

10.1. Registro EEG no invasivo en ELT fármaco-resistente

Las descargas epileptógenas interictales (DEI) ocurren en el 96-98% de los pacientes ELT (Marsan y Zivin, 1970; Williamson et al., 1993). Aunque es indiscutible su utilidad en la localización de la región epileptógena, la actividad ictal es considerada lógicamente más confiable para una correcta localización.

En la evaluación de la ELT, es muy importante la distinción entre el síndrome de epilepsia temporal mesial (ETM) y el de epilepsia temporal neocortical (ETN), especialmente en los casos donde no existe una lesión visible, esto crucial para garantizar unos resultados posquirúrgicos adecuados.

Los patrones críticos característicos pueden ayudar a diferenciar la ETM de otras epilepsias temporales (Ebersole y Wade, 1990). La presencia de un ritmo unilateral a 5-9 Hz en la región temporal inferior es lo más típico de las crisis originadas en el hipocampo; menos frecuentemente puede verse un ritmo similar en la región parasagital o bien una combinación de ambos tipos. Las crisis sin una clara lateralización en el EEG son generalmente de origen neocortical. También es frecuente la presencia de un patrón ictal con una frecuencia inferior a 5 Hz. Las auras no suelen asociar anomalías EEG, si bien durante este intervalo pueden desaparecer las puntas interictales.

Las DEI pueden propagarse con latencias en el orden de 10-50 milisegundos desde el hipocampo en dirección al polo anterior o posterior del lóbulo temporal. (Alarcón et al., 1997; Ebersole et al., 1995; Merlet et al., 1996; Sutherling y Barth, 1989). La propagación también puede ocurrir en dirección opuesta desde la corteza lateral hacia estructuras mesiales (Marks et al., 1992; Stefan et al., 1991; Sutherling y Barth, 1989).

Para terminar con este apartado podríamos decir que los registros no invasivos son extremadamente útiles para localizar crisis focales.

11. Registro EEG con electrodos de foramen oval (EFO)

La técnica de registro con EFO puede ser considerada semi-invasiva (Wieser, 1991). Por la posibilidad de complicaciones su uso se restringe a los candidatos quirúrgicos de ELT.

11.1. Historia:

Basado en los hallazgos de la estero-electroencefalografía (SEEG), se ha podido comprobar que la mayoría de las crisis parciales complejas se originan en la región límbica mesiobasal del lóbulo temporal (Wieser, 1983); en 1984 (Wieser et al.), se recogió por primera vez en humanos la actividad eléctrica cerebral usando un electrodo unipolar, que fue colocado sobre la corteza del uncus y que había sido insertado a través del foramen oval de acuerdo con la técnica de Kirschner (1932). En 1985 (Wieser), se publicó por primera vez esta técnica, anunciando los EFO como un nuevo método de registro para la evaluación prequirúrgica de los pacientes con ETM. Al mismo tiempo sobre la base de la experiencia en 10 pacientes, este grupo de investigadores atribuyó a esta técnica grandes ventajas: la colocación de los EFO es relativamente simple y en comparación con otras técnicas no es traumático para el cerebro. Los EFO fueron bien tolerados y no produjeron crisis en los primeros 10 pacientes. Se obtuvo un registro extremadamente estable durante periodos largos, permitiendo documentar las crisis habituales de los pacientes. En comparación con los electrodos esfenoideos, los EFO tuvieron mucha mejor relación señal-ruido y resultaron ser más precisos para localizar la ZE (figura 2), lo cual es muy importante para una posible amigdalohipocampectomía (AHE) (Wieser y Yasargil, 1982).

Posteriormente, se les implantaron EFO a 201 pacientes, obteniéndose el análisis electro-clínico detallado de 320 crisis y 93 auras recogidas por EFO en 77 pacientes al final de 1989 (Wieser y Siegel, 1991).

En el Hospital Universitario “La Princesa” de Madrid se están utilizando desde el año 1991, y se han usado en más de 331 pacientes (Pastor et al., 2008-a).

11.2. Inserción

Los EFO se colocan bajo anestesia general, con un estilete dentro de una cánula especial, la guja se inserta 3 centímetros laterales a la comisura oral y dirigida a lo largo de la inserción de dos planos ortogonales:

- a- El plano definido por el parpado inferior y el borde medial de la pupila.
- b- A una distancia de 5 centímetros anteriores al conducto auditivo externo.

Al pasar la aguja por el foramen oval generalmente se produce una contracción del músculo Masetero.

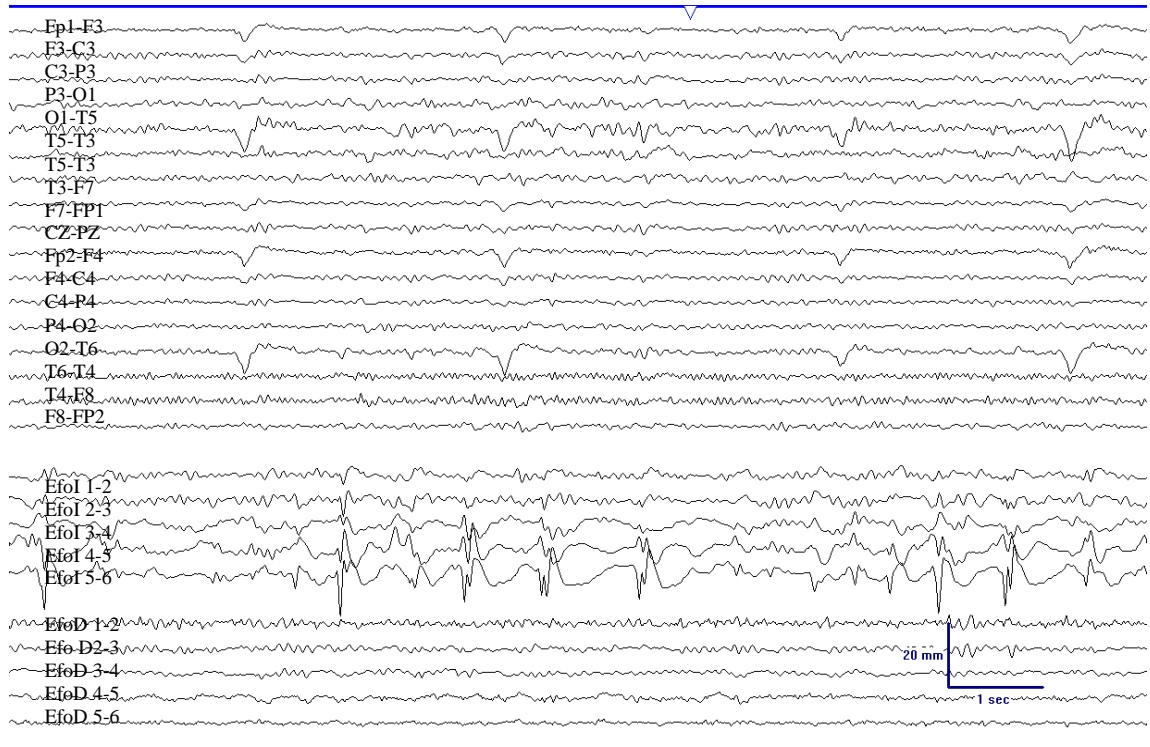


Figura 2. Registro de EEG en *scalp* y EFO. Obsérvanse las DEI e la región temporal mesial izquierda.

Se comprueba implantación correcta de los electrodos, mediante control radioscópico (figura 3) en la misma sala de intervenciones (Pastor et al., 2008-a). Se administran antibióticos de manera profiláctica, durante 3 días después de la inserción. La retirada de los EFO se hace en la misma unidad de v-EEG, el paciente en la cama, se aplica una sustancia antiséptica en la zona de inserción a nivel de la cara, se tira de los electrodos mientras el paciente permanece con la boca entre abierta.

Los EFO se ubican intracranealmente pero extracerebrales, en la cisterna, en proximidad con las estructuras mesiales temporales, adyacentes a las estructuras mesiobasales y cerca del cuerpo geniculado (figura 4).

11.3. Indicaciones de EFO

Los electrodos de foramen oval están indicados cuando existe la sospecha clínica y estructural mediante EEG en *scalp* crítico e intercrítico, RM o SPECT de epilepsia temporal mesio basal (Pastor et al., 2008-a). También pueden estar indicados en aquellos pacientes cuyo estudio prequirúrgico no invasivo no localice el inicio de las crisis.

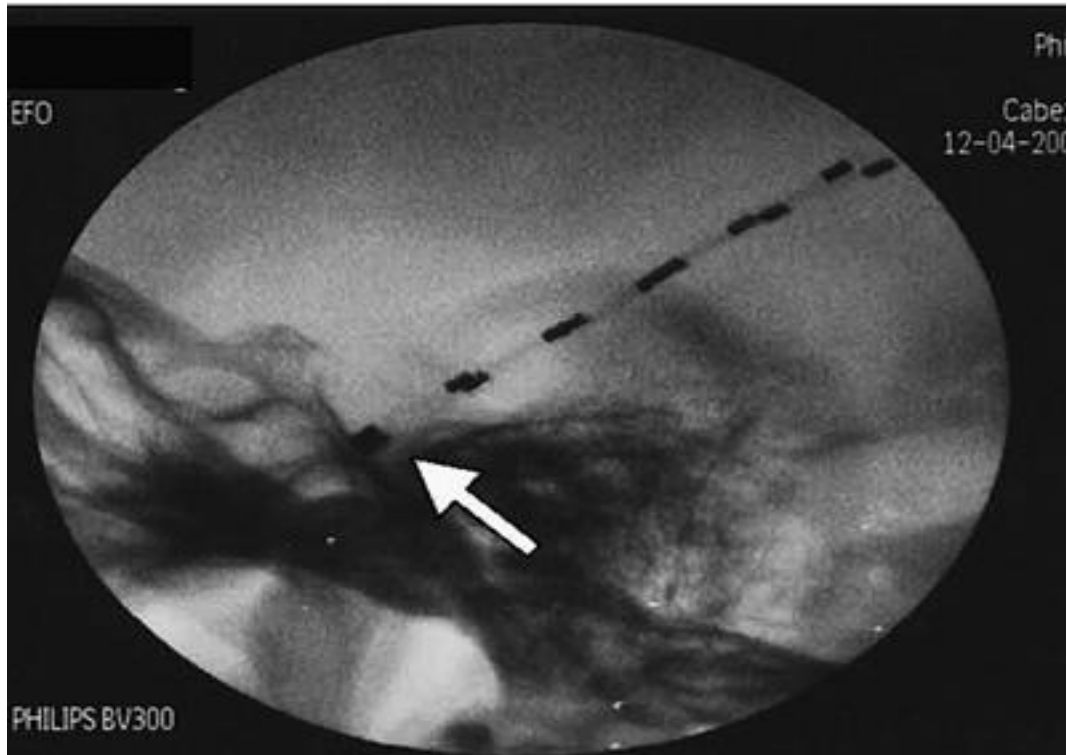


Figura 3. Radiografía de EFO. Publicado en *Clinical neurophysiology* 2006. Pastor et al.



Figura 4. Corte de la región mesial de un cerebro con EFO, obsérvese como los EFO de 6 contactos están en relación directa con la región temporal mesial. Publicado en *Clinical Neurophysiology* 2006. Pastor et al.

11.4. Complicaciones de los EFO

Aunque la retirada de los EFO es muy simple, puede ocasionar daño (Pastor et al., 2008-a). Sin embargo comparado con otros métodos de registro intracraneales los EFO son relativamente seguros.

Las complicaciones más comunes son hipoestесias o disestесias transitorias localizadas en la comisura bucal, en lengua o mejillas que duran al menos 2 semanas y pueden ser observadas en el 7% de los pacientes, hipoestесias difusas, diplopía por irritación del IV par craneal, hiperestесias en cara y mejilla (transitoria), dolor a las masticación y Herpes Zoster labial. También se han observado, con menor frecuencia hemorragias subaracnoidea y síndrome pontino superior (Ortler et al., 2008).

Han sido descritos, asimismo, lesiones de la porción membranosa de la trompa de Eustaquio por inserciones incorrectas de los electrodos. El riesgo de punción de la carótida ha sido calculado en un 1% y hematomas bucales por punción de ramas de la carótida externa pueden ocurrir en el 4% de los casos (Ortler et al., 2008). La aguja puede causar molestias, hematoma facial y dolor post-operatorio. Cuando se colocan bajo anestesia general resulta menos molesto para el paciente (Ortler et al., 2008).

Pastor (2008) publicó un artículo que incluía 331 EFO bilaterales, implantados en 329 pacientes (2 pacientes fueron estudiados dos veces), se encontraron complicaciones leves (potencialmente no mortales), o no atribuibles a los EFO, en el 4,8% de los pacientes, las mismas se resolvieron espontáneamente sin necesidad de tratamiento: disestесias, sangramiento en la mejilla, expulsión de los EFO, neuralgia crónica, fiebre (no meníngea), neumonía y psicosis (reversible a los poco meses).

Un total de seis pacientes presentaron complicaciones graves atribuibles a los EFO (1,81%). A excepción de un caso de hemorragia vermiana cerebelosa, los síntomas aparecieron una vez retirados los EFO. De ellos, cuatro pacientes presentaron hemorragia cerebral, la hemorragia se resolvió espontáneamente en la mayoría de los pacientes, sin necesidad de tratamiento médico o quirúrgico. Una paciente desarrolló una hemorragia del IV ventrículo, que ameritó tratamiento quirúrgico para colocar una derivación ventrículo-peritoneal, la misma fue retirada posterior al vaciamiento. Un paciente con obesidad mórbida presentó una hemorragia subaracnoidea el mismo día que se le retiraron los EFO, este paciente desarrolló un estatus epiléptico y ameritó ser ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UVI), este paciente murió a los 22 días

de su ingreso en la UVI por otras complicaciones. Este es el único caso de fallecimiento observado en esta serie con 331 EFO bilaterales implantados.

Las complicaciones fueron más frecuentes en el sexo femenino y en aquellos casos de monitorizaciones prolongadas (más de 8 días).

Actualmente existe además un sistema esterotáxico no invasivo de colocación de EFO bajo anestesia general, no comercializado todavía cuyos resultados preliminares son muy satisfactorios (Ortler et al., 2008).

12. Activación del EEG con drogas parenterales

Antes del advenimiento de la monitorización prolongada con v-EEG no era factible realizar un registro adecuado de actividad interictal e ictal para la localización prequirúrgica del foco. Se realizaron intentos para aumentar las descargas interictales e ictales, con registros EEG de corta duración mediante la administración intravenosa de drogas como pentilnetetrazol, metohexital o megimide (Engel, 1997).

En los registros de v-EEG prolongado solo el 60% los pacientes con inducción farmacológica de las crisis, coincidían con el foco de las crisis espontáneas. Además la resección del foco con crisis inducidas farmacológicamente estaba asociado con menor tasa de curación, por esto la activación farmacológica dejó de utilizarse de manera rutinaria (Engel, 1997).

Con el importante rol que ha venido adquiriendo la cirugía de la epilepsia especialmente en las 2 últimas décadas, en el intento de identificar la zona epileptógena durante la evaluación pre-quirúrgica en los pacientes con epilepsia fármaco-resistente se han usado diferentes drogas, con propiedades pro-convulsivas para activar el EEG: anestésicos, opiáceos y sedantes. Se han utilizado anestésicos hipnóticos barbitúricos como el metohexital (Módica et al., 1990; Wennberg et al., 1997) y tiopental (Kofke et al., 1993), hipnóticos no barbitúricos como etomidato (Gancher et al., 1984), opiáceos como el fentanilo y alfentanilo (Manninen et al., 1999) y fármacos agonistas adrenérgicos con propiedades sedantes como la clonidina (Schmitt et al., 1999). La ketamina puede inducir actividad epileptiforme (Voss et al., 2008), sin embargo se ha comprobado que tiene más efectos anticonvulsivantes que proconvulsivantes, sobre todo cuando se administra con drogas GABAérgicas. La eficacia de estos métodos ha sido dudosa y su uso muy debatido (tabla 3).

Tabla 3. Activación farmacológica del EEG con drogas parenterales.

FÁRMACO	NRO DE ENFERMOS	TIPO DE ELECTRODOS	PARÁMETROS A EVALUAR	TIPO DE INTERVENCIÓN	RESULTADOS	PATOLOGÍA QUIRÚRGICA	CONCLUSIÓN	SEGURIDAD CARDIOVASCULAR	ENGEL
Etomidato (0,2 mg/kg). (Ebrahim y Lüdgers, 1986).	12	ECoG	Puntas/minuto basales y con ETO		9(12) mostraron un incremento de la actividad epileptiforme en 6 de ellos la actividad fue intensa. En los otros 3 pacientes no hubo cambios significativos en el EEG	Epilepsia Farmaco-resistente	El Eto aumenta las puntas en la ECoG intraoperatoria de los pacientes con epilepsia fármaco-resistente.		No
Etomidato (Gancher et al., 1984)	2 pediátricos (se trataba de niños de 10 y 11 años)	ECoG, electrodos profundos y EEG de <i>scalp</i>	Puntas	Lobectomía temporal y frontal	100% de activación. 50% de crisis (1 paciente). Mioclonías como efectos secundarios.	Epilepsia fármaco-resistente	Eto aumenta la actividad epileptógena en los pacientes con epilepsia fármaco-resistente	No se produce modificaciones cardiovasculares significativas	No
Etomidato (Hsieh et al., 1990).		ECOG					Eto ayuda a delimitar la zona epileptógena en cirugía de epilepsia		No
Test de tiopental (Dasheiff y Kofke, 1993).	103	Profundos bilaterales en región temporal mesial y frontal mesial.	Ausencia de actividad beta en el EEG. Aparición de DEI.		50% de los pacientes DEI, de ellos 75% descenso del ritmo beta en al menos un lóbulo.		El Test del tiopental puede ser usado con precaución en la evaluación de pacientes de cirugía de la epilepsia. El daño local del lóbulo temporal en estos pacientes epilépticos puede ser el responsable de los resultados positivos del test del tiopental		No

Etomidato y epilepsia

Tabla3. Activación farmacológica del EEG con drogas parenterales.

FÁRMACO	NRO DE ENFERMOS	TIPO DE ELECTRODOS	PARÁMETROS A EVALUAR	TIPO DE INTERVENCIÓN	RESULTADOS	PATOLOGÍA QUIRÚRGICA	CONCLUSIÓN	SEGURIDAD CARDIOVASCULAR	ENGEL
Clonidina y metohexital en la MEG (Kirchberger et al., 1998).	14	MEG ; subdurales y ECOG, V-EEG	Puntas que aparecen en la MEG	Resección de Taillored (6 pacientes)	DEI aparecieron unilateralmente en todos menos 1 de los pacientes. Provoco crisis en el 14% (2) de los pacientes.	Epilepsia fármaco-resistente (temporal o frontal)		Hipotensión, ningún paciente requirió soporte respiratorio	Engel I A (5), 3 A (1) (son solo los operados).
Pentylentetrazol (Cardiazol) (Barba et al., 2007).	8	v-EEG en <i>scalp</i> y con electrodos profundos, SPECT.	La aparición de crisis.	4= cortectomías frontales, 2 lobectomías temporales y 1 estimulación vagal.	Todos los pacientes tuvieron crisis similar a sus crisis espontáneas, solo un paciente tuvo generalización de las crisis. Registro intracraneal: la zona epileptógena se localizo en el lóbulo frontal en 4 pacientes, en el temporal en 2, en ambos lóbulos temporales y frontales en 1, multifocal en 1 paciente. SPECT y EEG: en 5/8 pacientes las zonas de hiperperusión coincidieron con la zona epileptógena, en el paciente multifocal, la hiper perfusión estaba en 1 de los focos, en 2 pacientes el área de hiperperusión no correspondía con la zona identificada mediante el EEG.				Ia (3 pacientes), Ib (1 paciente), Engel III (2 pacientes), con seguimiento de por lo menos 2 años.
Opiáceos como el fentanil alfentanil (Manninen et al., 1999).	10	ECOG y electrodos profundos.	La inducción de puntas.	AHE temporal anterior.	El 90% de los pacientes tenían puntas basales espontáneas en los sitios, donde se observó mayor activación con el fármaco. El sitio mas activo fue el hipocampo o la amígdala. 6/9 pacientes tuvieron puntas en la zona límbica después de la administración de la droga. Los otros 3 pacientes no mostraron actividad epileptiforme sobre el neocortex temporal antes ni después de la administración de la droga Duración del efecto: alfentanil $4,9 \pm 1,3$ min; fentanil $8,5 \pm 2$ min. 20% de crisis.	Esclerosis mesial 7, 1 angioma cavernoso, hamartoma en 1 paciente y gliosis por resección de tumor en otro.	Los opiáceos aumentan la actividad epileptiforme en los pacientes con ELT y pueden ser usados para localizar el foco epileptógeno.	No complicaciones post-operatorias. 20% de crisis. 1 paciente aumento severo de la tensión arterial (TA) y la frecuencia cardíaca durante la crisis (FC), se observo además un descenso de la TA media.	90% de Engel I a los 6 y 18 meses

13. Epilepsia y anestesia

La mayoría de los fármacos anestésicos tienen en ocasiones efecto pro-convulsivante (Voss et al., 2008).

Durante la cirugía de la epilepsia, la localización precisa de la zona epileptógena en epilepsia fármaco-resistente es crucial para el neurocirujano. Si el anestésico suprime la actividad epileptiforme, el proceso de localización del foco puede ser mucho más difícil. Anestésicos como etomidato, enflurano, opiáceos potentes o el metohexital se han usado para facilitar la localización del foco epileptógeno durante la resección quirúrgica. Sin embargo estos anestésicos pueden generar actividad epileptógena en las zonas sanas del cerebro, comprometiendo la localización de la zona epileptógena.

Existe mayor riesgo de que aparezcan DEI durante el uso de agentes anestésico en pacientes epilépticos que en la población general. Esto ocurre tanto con anestésicos con actividad pro-convulsivante (enflurano o sevoflurano), como con agentes anestésicos que en cerebros normales no lo producen, tales como la ketamina, el isoflurano y el metohexital (Voss et al., 2008). El propofol podría ser fuertemente anticonvulsivante por su efecto GABAérgico y por el bloqueo persistente de las corrientes de Na^+ y Ca^+ , sin embargo también se ha observado que puede provocar crisis.

Cuando se han usado anestésicos como el tiopental para la activación del foco epileptógeno, se ha encontrado como efectos secundarios una alta incidencia de crisis epilépticas y obstrucción de las vías respiratorias superiores. Aunque tiene una morbilidad aceptable, el test de tiopental puede ser usado (Kofke et al., 1993).

Gancher (1984) fue el primero en describir el aumento de la actividad epileptógena causada por el Eto en 2 pacientes con epilepsia fármaco-resistente durante la resección de la ZE, registrado con electrodos subdurales y profundos. Ambos pacientes mostraron un aumento de las puntas en la zona a resecar, que no apareció al volver a administrar la droga después de la resección. Uno de los pacientes tuvo crisis eléctrica posterior a la administración de la droga. No se observaron efectos cardiovasculares importantes atribuibles al Eto. Posteriormente Ebrahim y Lüders (1986) describieron el efecto del Eto en el EEG durante la ECoG de los pacientes epilépticos sometidos a la resección quirúrgica del foco. En 9 (12) pacientes se observó

un incremento de la actividad epileptiforme y en seis de ello este incremento fue muy marcado.

Modica (1990) describió el efecto pro y anticonvulsivante de los anestésicos. Afirma que fármacos como el fentanil y el Eto pueden tener efectos pro y anticonvulsivantes, esto es debido a la variabilidad farmacodinámica en respuesta a la inhibición o excitación del tejido del sistema nervioso central.

Estudios más recientes (Köhling y Avoli, 2006) demuestran el papel del GABA como neurotransmisor excitatorio, o al menos su implicación en los procesos de sincronización, el Eto ejerciendo su acción a través de los receptores GABA aumenta la actividad en la ZE.

Los mecanismos a través de los cuales los opiáceos y los barbitúricos aumentan la actividad epileptiforme aún no están muy claros. La activación de los receptores mu opiáceos puede inducir actividad epileptiforme y crisis en pacientes epilépticos y no epilépticos, el mecanismo que se propone, es una desinhibición de las interneuronas GABAérgicas y una inhibición de la hiperpolarización dependiente de corrientes de K^+ . La mayoría de los opiáceos inducen crisis originadas en estructuras límbicas (Voss et al., 2008). Se ha observado que alfentanil y fentanil aumentan la actividad epileptiforme en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. El efecto máximo se observa entre los 30 segundos y los 3 minutos después de la administración de la droga. Estos opiáceos pueden ser usados para localizar del foco epileptógeno en el tejido epiléptico, pueden producir crisis en el 20% de los pacientes, son una opción para la activación de las DEI en los pacientes con epilepsia fármaco-resistente (Cascino et al., 1993; Manninen et al., 1999). El remifentanil (un opiáceo de acción corta), también se ha usado para aumentar las DEI de los pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia, en un estudio publicado en el año 2003, que incluía 25 pacientes adultos se observó que el remifentanil aumentó significativamente el número de puntas en la ZE, mientras que suprimió la actividad en las otras zonas del cerebro. El remifentanil aumenta la actividad epileptiforme en la ZI y ayuda a localizar la ZE (Wass et al., 2001).

Metohexital (un barbitúrico de acción corta), también aumenta el número de DEI, esto se ha demostrado mediante ECoG intraoperatoria, y también mediante magnetoencefalografía (MEG) (Cascino et al., 1998, Kirchberger et al., 1998). El

metohexital potencia la inhibición sináptica mediada por GABA y aumenta la actividad epileptiforme, resultado de un incremento en la sincronización neuronal.

La clonidina también se ha utilizado para inducir descargas epileptógenas detectadas por MEG y ayudar a la localización del foco en pacientes epilépticos (Kirchberger et al., 1998).

14. Etomidato (Eto)

El Eto es un anestésico intravenoso no barbitúrico conocido por su estabilidad cardiovascular. Se introdujo para el uso clínico en 1972. Es un derivado del imidazol inmisible en agua, con propiedades corticosteroides.

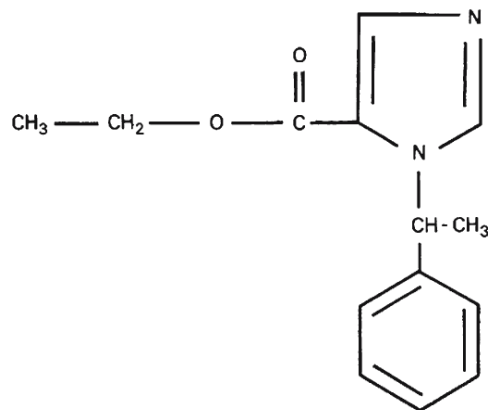


Figura 5. Estructura química del etomidato (tomado del *Handbook of Experimental Pharmacology* 182).

El mecanismo o mecanismos por los que el Eto produce hipnosis en el sistema nervioso central (SNC) no son conocidos con seguridad. El Eto a dosis bajas es un agonista de los receptores del GABA. Esta acción GABA mimética puede revertirse por antagonistas del GABA como la bicuculina. Su mecanismo de acción implica una depresión de la sustancia reticular por estimulación de los receptores GABAérgicos. Eto es más potente que los barbitúricos en la activación de los receptores GABA_A (Vanlersberghe y Camu, 2008). El sitio de acción del Eto es la subunidad β3 del receptor GABA_A. La subunidad β2 también contribuye a las propiedades sedativas del Eto. El Eto modula o activa los receptores GABA_A permeables a Cl⁻ lo que produce una hiperpolarización de la membrana y una reducción de la excitabilidad neuronal en los enfermos no epilépticos. Se ha observado además, activación directa de las

corrientes de cloruro no mediada por receptores GABA, pero a concentraciones más altas de las necesarias para activar los receptores GABA (Vanlersberghe y Camu, 2008).

Sobre el EEG y la actividad eléctrica cortical tiene un comportamiento similar a los barbitúricos. En el EEG muestra inicialmente una fase de activación (12-13 Hz) seguido de un periodo de actividad lenta progresiva y difusa (3-4 Hz), que puede alternar incluso con brotes de supresión de la actividad cortical pero sin asimetrías interhemisféricas (Gancher, 1984). El Eto, que como otros anestésicos tiene propiedades pro convulsivantes y anticonvulsivantes (Yeoman et al., 1989), ha demostrado ser un potente inductor de actividad epileptiforme, generalmente con ausencia de crisis clínicas, (Ebrahim y Lüders, 1986; Modica et al., 1990).

La dosis recomendada en humanos es 0.3 (0.2-0.6) mg/kg, después de la cual se reduce el flujo sanguíneo cerebral en un tercio, el consumo de oxígeno se reduce en un 45%, y la presión intraocular desciende en un 30-60%. Tiene mínimos efectos sobre la ventilación. La inducción anestésica con Eto puede producir breves periodos de hiperventilación seguidos de periodos igualmente breves de apnea. La respuesta ventilatoria al CO₂ elevado se debilita mínimamente. Puede aparecer tos o hipo cuando el Eto se usa para la inducción. Produce mínima o ninguna depresión cardiovascular en pacientes normales o en aquellos con enfermedad coronaria. La tensión arterial media puede deprimirse mínimamente después de la administración de Eto en pacientes con enfermedad de la válvula mitral o aórtica. La perfusión coronaria disminuye aproximadamente el 50% pero el consumo de O₂ se reduce. Produce una inhibición reversible dosis dependiente de la enzima 11- β -hidroxilasa, esencial para la producción de cortisol y aldosterona. Los pacientes que reciben infusiones continuas de Eto tienen manifestaciones clínicas significativas de supresión corticoadrenal.

Van Hamme (1978) afirma que el Eto sigue un modelo de distribución de tres compartimientos con una vida media individual de 2,6 minutos, 28,7 minutos y 275,4 minutos para cada compartimiento. El volumen de distribución (Vd) es de 4,5 l/ kg y la tasa de aclaramiento plasmático 11,7 -25 ml/kg/min. El Eto se une a las proteínas en un 75%; se metaboliza por encima presentes en el plasma, pero principalmente en el hígado. En el hombre aproximadamente el 75% de la dosis administrada es excretada por la orina durante las primeras 24 después de su administración principalmente como

un metabolito inerte, solo el 2% se elimina sin cambios por la orina (Vanlersberghe y Camu, 2008). El tiempo medio de eliminación en pacientes normales es de 3-5 horas.

El Eto penetra en el cerebro rápidamente. El inicio de su acción después de la dosis de inducción es de 30-60 segundos. Los pacientes despiertan después de la dosis de inducción entre los 3 y 10 minutos. La duración del sueño producido por el Eto está linealmente relacionado con la dosis; un bolus de 0.1 mg/kg produce unos 100 segundos aproximadamente de sueño, 0.2 mg/kg producirán 200 segundos, etc. Es considerada por muchos la droga ideal para la inducción anestésica en pacientes con compromiso cardiovascular o respiratorio (Vanlersberghe y Camu, 2008).

El Eto produce además un aumento de amplitud en los potenciales evocados somato sensoriales (PESS) (Salman et al., 2006).

El Eto puede originar movimientos de los ojos y mioclonías hasta en 1/3 de los pacientes. Las mioclonías se producen por desinhibición de estructuras sub-corticales y la facilitación de las vías espinales (Laughlin y Newberg, 1985).

Se asocia con una incidencia alta de (del 30-40% en algunos estudios) náuseas y vómitos. Produce dolor en el punto de inyección IV, y puede originar tromboflebitis.

15. Ácido gamma amino butírico (GABA)

El GABA fue identificado en el cerebro de los mamíferos hace alrededor de 50 años. El descubrimiento de la inhibición sináptica directa, con el GABA ha sido el primer ejemplo claro de una sustancia neurotransmisora inhibidora. Se sabe que el GABA, se encuentra presente en cantidades considerables en el sistema nervioso central, e inhibe la acción excitadora de las terminales presinápticas (Guyton, 2001).

15.1. Bioquímica del GABA

El GABA es sintetizado a partir de la descarboxilación del glutamato, mediada por la enzima glutamato descarboxilasa (GAD). Una vez sintetizado, es introducido en vesículas y está listo para salir de la neurona presináptica. Cuando se produce el estímulo nervioso, el GABA es liberado de la neurona presináptica y llega hasta la neurona postsináptica donde es reconocido por los receptores GABA_A y GABA_B.

El GABA que no interacciona con los receptores es recaptado bien sea por la célula presináptica o por las células gliales. Una vez allí, mediante la GABA

transaminasa es degradado a semialdehído succínico que lo convierte a succinato. La GAD se halla en interneuronas, riñón, hígado, páncreas, ganglios autónomos e hipófisis posterior; mientras la distribución de la GABA aminotransferasa es similar a la MAO: mitocondrias, médula espinal, nervios craneales, cerebelo, células gliales y células ependimarias productoras de líquido cefalorraquídeo.

15.2. Receptores GABA:

Los receptores GABA_A forman parte de la superfamilia de receptores activados por ligando que incluyen los receptores nicotínicos de acetilcolina, receptores de glicina y los receptores de serótina. El receptor de GABA_A es una proteína pentamérica transmembranal, está compuesta de cinco subunidades las cuales forman el canal iónico. A la mutación de los receptores GABA_A se les ha implicado en la génesis de la epilepsia idiopática generalizada, esto implicando los mecanismos de activación del receptor, la expresión, y tráfico de los receptores sobre la superficie celular (Macdonald, 2004).

Los canales iónicos asociados con el receptor GABA_A son aniones selectivos (en particular para el Cl⁻) activados por ligando. La mayoría de los efectos inhibitorios rápidos del GABA son mediados por el receptor ionotrópico del GABA. El complejo canal/receptor traduce la señal iniciando un flujo de Cl⁻ hacia el interior de la célula, el cual hiperpolariza la membrana neuronal postsináptica; por desplazamiento del potencial de membrana lejos del umbral de despolarización.

El receptor GABA_B existe primariamente como un dímero en la membrana (figura 6). Este receptor muchas veces se encuentra junto con el receptor GABA_A en el SNC, está presente tanto a nivel presináptico como postsináptico. A nivel presináptico activa la conductancia al K⁺ y disminuye la de Ca⁺², por una interacción con la proteína G; produciendo una inhibición en la liberación del neurotransmisor (Bohme, 2001). A nivel postsináptico producen una hiperpolarización lenta (potenciales post-sinápticos inhibitorios lentos).

Existe una variedad de receptores de GABA llamado GABA_C, este es un canal iónico selectivo a cloro, pero es insensible al antagonista de los receptores GABA como la bicuculina.

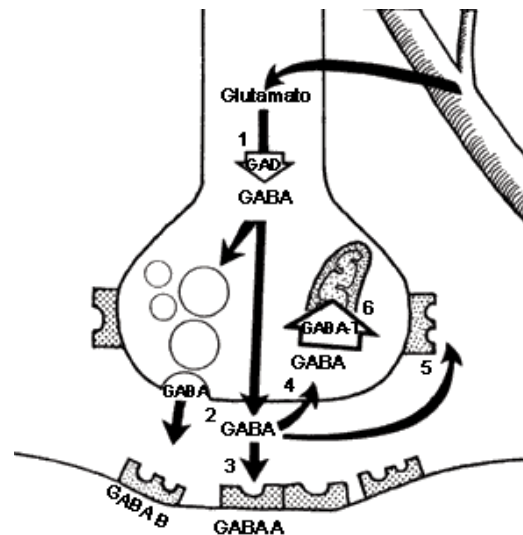


Figura 6. Hendidura sináptica con la transformación de glutamato a GABA, su liberación, su unión a los receptores GABA A y GABA B y la recaptación posterior (Flores y Mediavilla, farmacología básica).

15.3. Interneuronas GABAérgicas

El GABA se encuentra en todo el cerebro, pero su mayor concentración está en el cerebelo. Posiblemente todas las neuronas inhibitorias cerebelosas (Purkinje, las células en cesto, las estrelladas y las de Golgi.) transmitan sus impulsos a través del GABA. Las neuronas GABAérgicas están también distribuidas en la corteza, hipocampo y las estructuras límbicas; son neuronas de circuito local, o sea que su cuerpo celular y sus axones están contenidos dentro de cada una de las estructuras.

Se han encontrado altas concentraciones de receptores GABA en el sistema límbico, específicamente en la amígdala (Kandel, 2000). Podemos mencionar la acción del GABA en el globus pallidus, donde se ha logrado demostrar la existencia de receptores GABA_A y GABA_B, allí la activación de los receptores metabotrópicos conducen a la disminución de liberación de neurotransmisor por la activación de auto-receptores y hetero-receptores, logrando la hiperpolarización de neuronas palidales por la activación de receptores postsinápticos.

16. Tomografía Computarizada de Emisión de Fotón Único (SPECT) cerebral y epilepsia

El SPECT evalúa las variaciones del flujo sanguíneo usando un radiofármaco, como el Tc^{99m}-bicisate, la sustancia alcanza el tejido cerebral a los 30-60 segundos posterior a su administración intravenosa (O'Brien et al., 1998, Brinkmann et al.,

2000). Es la técnica de imagen más apropiada para localizar el inicio de las crisis en pacientes con ELT susceptibles de cirugía (So et al., 1989, Marks et al., 1992; Newton y Berkovic, 1992; O'Brien et al., 1998, 1999, 2000; Kazemi et al., 2010). El SPECT tiene una importante aplicación clínica en la identificación del tejido epiléptico durante la evaluación prequirúrgica de los pacientes con ELT (O'Brien et al., 1998); y se viene utilizando como parte de la evaluación de estos pacientes, ante la eventual indicación quirúrgica (Henry et al., 2000). El SPECT ictal es superior al interictal para localizar la zona de inicio de las crisis (O'Brien et al., 1998).

Los estudios con SPECT interictal en los pacientes con ELT han demostrado (Marks et al., 1992; HO et al., 1997) una hipoperfusión focal en la zona epileptógena. Las imágenes del SPECT interictal poseen una baja sensibilidad y un alto riesgo de falsos positivos en este tipo de epilepsias (HO et al., 1997). También se ha demostrado la poca utilidad de este tipo de SPECT en el diagnóstico de epilepsias extra-temporales.

El registro del SPECT ictal ha demostrado ser útil en los pacientes con ELT, para identificar la zona de hiperperfusión local (Marks et al., 1992; Newto et al., 1995). La imagen del SPECT puede ser recogida hasta 4 horas después de finalizar la crisis, cuando el individuo está recuperado, y puede ser transportado al laboratorio de medicina nuclear.

En los últimos años se han establecido radiotrazadores que no requieren mezclarse inmediatamente antes de la inyección, tales como el Tc^{99m} -bicisate, esto ha hecho el SPECT ictal más práctico de utilizar, incluso en los paciente con epilepsia extra-temporales, cuyas crisis no tienen auras, y en aquellos enfermos con crisis de corta duración (O'Brien et al., 1999).

Más recientemente (Pastor et al., 2008-b) se publicó el primer caso de SPECT ictal en epilepsia parcial comprobado con EEG, usando como activador de la zona epileptógena el Eto y como radiotrazador en HMPAO- Tc^{99m} que se administraba inmediatamente después de la administración del Eto. El registro v-EEG con EFO mostró un ritmo beta-gamma reclutante en la región mesial epileptógena y una desincronización focal en el área temporal lateral en el *scalp*. En el SPECT se evidenció un intenso incremento de la perfusión cerebral en el área de inicio de la crisis. Estos hallazgos puede ser atribuidos a un incremento en la actividad sináptica y a cambios en la neurotransmisión (Pastor et al., 2008-b).

CAPITULO II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

El etomidato activa de forma selectiva la región epileptógena de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal susceptibles de tratamiento quirúrgico.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la utilidad del etomidato para localizar la zona epileptógena en pacientes con epilepsia temporal mesial.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Analizar las características electrofisiológicas, topográficas y metabólicas de la actividad intercrítica, inducida farmacológicamente por medio de etomidato, y compararla con la actividad y topografía ictales, en registros obtenidos en *scalp* y a través de electrodos de foramen oval (EFO) en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial (ETM).

2.- Caracterizar la actividad electrofisiológica inducida por el etomidato y evaluar la utilidad del mismo en la identificación del foco epileptógeno en pacientes con ETM.

3.- Estudiar si es posible la identificación de la zona epileptógena mediante la administración del etomidato.

4.- Determinar si el etomidato es capaz de diferenciar la zona irritativa y la zona de inicio ictal.

5.- Analizar los cambios del FSC, obtenidos en el SPECT de estos pacientes posterior a la administración del etomidato.

6.- Comparar la localización de la zona epileptógena con los resultados quirúrgicos en relación al control de las crisis, basado en la escala de Engel 1 año después de la cirugía.

CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio

En este trabajo se han incluido 30 pacientes candidatos al tratamiento quirúrgico por presentar epilepsia fármaco-resistente, con crisis parciales complejas de presumible origen temporal y que ingresaron en la unidad de v-EEG del Hospital Universitario de La Princesa entre los años 2003-2009. Todos ellos fueron estudiados con electrodos de foramen oval y electrodos de *scalp*.

Se les explicó detalladamente la mecánica de la UCE y firmaron un consentimiento informado para cada una de las etapas, avalado por el Comité Ético del hospital. A cada uno de ellos se le aplicó un protocolo de evaluación prequirúrgica vigente en nuestra institución (Sola et al., 2005; Pastor et al., 2005) que comprendía historia clínica, sistema de monitorización v-EEG con registro de *scalp* y con EFO, evaluación neuropsicológica, neuro-psiquiátrica, RM (equipo 1,5 T) con protocolo específico de epilepsia y SPECT cerebral interictal con Tc99m -HmPAO. A este protocolo se añadió, además, el registro de v-EEG con Eto y el SPECT con Eto.

Protocolo de actuación

Los pacientes que ingresaron en la unidad de v-EEG de la UCE del Hospital Universitario de La Princesa, se sometieron al siguiente protocolo de actuación:

Etapas 1: Monitorización en la unidad de v-EEG del servicio de Neurofisiología Clínica: definición de la zona epileptógena mediante v-EEG en *scalp* y con EFO en pacientes con crisis parciales refractarias a tratamiento médico de localización presumiblemente temporal. Una vez identificada la zona epileptógena con el v-EEG se procedía a la realización de v-EEG con Eto y SPECT cerebral con Eto.

Etapas 2: Discusión de los pacientes en sesión clínica para decidir la actitud más adecuada para cada caso.

Etapas 3: Tratamiento quirúrgico de los pacientes seleccionados.

Etapas 4: Evaluación de los resultados quirúrgicos mediante seguimiento de los pacientes en la consulta durante por lo menos 1 año.

Etapa 1

1.1- Monitorización en la unidad de vídeo-EEG del servicio de Neurofisiología Clínica

Los pacientes seleccionados ingresaron en el hospital a cargo del servicio de neurocirugía como parte del protocolo de evaluación prequirúrgica. Bajo anestesia general (ver apartados de EFO en introducción) siguiendo la técnica de Wieser se procedió a implantación de los EFO por parte de cirujanos expertos en esta técnica; se realizó un control radioscópico (imagen por fluoroscopia) en la sala de operaciones para comprobar la correcta localización de los electrodos. Una vez en la unidad de v-EEG, se colocaron los electrodos de *scalp*, utilizando el sistema internacional 10-20, incluyendo electrodos extracraneales adicionales, a saber, mastoides (A1-2) temporales anteriores verdaderos (T1-2). Asimismo, se monitorizó el electrocardiograma y el electro-oculograma. Para la monitorización v-EEG se empleó el sistema de registro digital v-EEG XLTEK de producción canadiense. Se registró de forma continuada a los pacientes ingresados en la unidad durante las 24 horas hasta registrar el número suficiente de crisis con características adecuadas de visualización y calidad del registro de EEG. El período de evaluación varió según la frecuencia de las crisis y la disponibilidad del paciente.

Los registros se analizaron por un experto, especialista en neurofisiología clínica (JP). Los ritmos ictales se revisaron en montaje bipolar anteroposterior (AP) y montaje transversal y referencial (se utilizó un montaje promediado average usando los electrodos de línea media Fz, Cz, y Pz) con un filtro tradicional (LLF 1 Hz, HLF 70 Hz). La frecuencia de digitalización utilizada fue de 200 Hz.

La zona irritativa (ZI) se definió según la clasificación de Lüders 1993 como el área en la cual aparecían las DEI y podía incluir o no la zona de inicio ictal.

Se identificó la zona epileptógena (ZE) mediante el análisis exhaustivo sobre el origen y la propagación de las descargas ictales y las manifestaciones clínicas relacionadas con tales eventos.

1.2.-Vídeo-EEG con etomidato.

Una vez localizada la ZE, e identificada la ZI por medio del v-EEG, generalmente al 4 día de su ingreso, a aquellos pacientes que reunían los criterios de selección, se procedió a la administración de la inyección intravenosa de Eto (Etomidato®: Janssen-Cilag, Madrid, España) a dosis de 0,1 mg/kg de peso, con perfusión continua de solución isotónica de NaCl (0,9%) bajo supervisión de un médico anestesista (figura 7). Se monitorizó continuamente el EEG en *scalp* y con electrodos de foramen oval, la frecuencia cardíaca (FC) la frecuencia respiratoria (FR), la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) y la tensión arterial (TA).

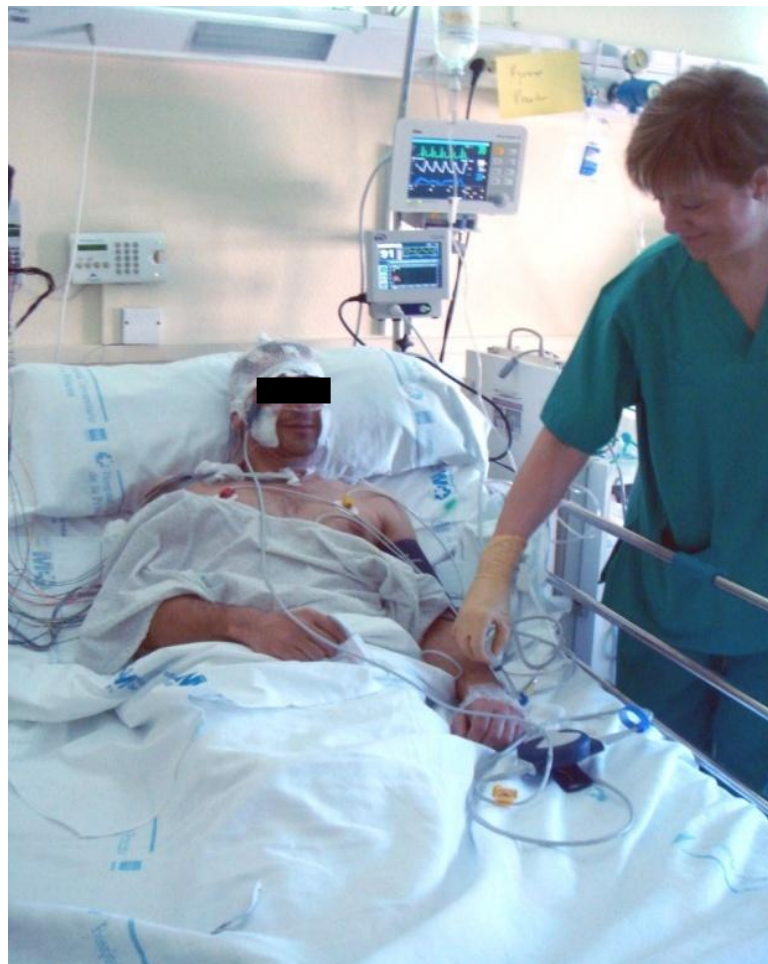


Figura 7. Imagen en el v-EEG muestra el momento de administración del Eto a uno de los pacientes del estudio. Monitorizando el EEG en *scalp* y con EFO, y los signos vitales (FC, FR, Sa O₂ y TA), mientras se le administraba oxígeno por gafas nasales. Todo ello bajo supervisión de un anestesista que administra el Eto.

La actividad bioeléctrica cerebral se evaluó mediante inspección visual, realizada por otro neurofisiólogo experto (RW). Se determinó la frecuencia de puntas por minuto: mediante conteo manual de las puntas 5 minutos previos y 15 minutos posterior a la administración del Eto. El tiempo 0 ($t = 0$) era el momento en el que se iniciaba la perfusión de la droga.

Usamos las puntas como marcadores de actividad epileptógena. Para ser incluida como punta el grafo-elemento tenía que reunir las siguientes características propuestas por Pastor et al 2006-b:

En EFO: estar presente por lo menos en tres canales consecutivos en el montaje diferencial, con una inversión de fase y actividad sincrónica.

En *scalp*: tenía que tener un campo eléctrico definido, con inversión de fase entre dos canales consecutivos.

Descartando de esta manera las puntas pequeñas. Estos parámetros también fueron usados para el análisis de la actividad basal.

Se definieron las regiones epileptógena y no epileptógena; según el informe del v-EEG. Se analizaron los registros en EFO y *scalp* (mesial y lateral respectivamente).

La zona de inicio ictal (ZII) era la región donde realmente comenzaban las crisis de acuerdo al registro del v-EEG con EFO. Dichas zonas podían ser izquierda o derecha y mesial o lateral.

El período basal era definido como los 5 minutos previos a la perfusión del Eto.

Para estudiar la cinética del sistema, se procedió a calcular el equivalente para series discretas de la primera derivada, según la siguiente expresión:

$$\frac{\Delta f}{\Delta t} = \frac{f(t+\Delta t) - f(t)}{\Delta t}.$$

Ecuación 1. Equivalente de la primera derivada para series discretas.

Donde Δf representa el cambio en la frecuencia (Hz) y Δt el incremento de tiempo (s).

Finalmente la lateralización inducida por el Eto se evaluó comparando las frecuencias (de puntas) en las áreas izquierda y derecha, en las áreas mesial y lateral. Definimos el coeficiente de lateralización (cl) como:

$$cl = \frac{1}{15} \sum_{i=1}^{15} \frac{v_{I_i} - v_{D_i}}{v_{I_i} + v_{D_i}}$$

Ecuación 2. Coeficiente de lateralización

Donde v_{I_i} es la media de las frecuencias izquierdas (tanto en la región mesial como lateral) y $-v_{D_i}$ es la media de las frecuencias derechas para $i=1,2, \dots, 15$.

De acuerdo con este método el Eto lateraliza hacia la izquierda si el cl es ≥ 0 y ≤ 1 ; y lateraliza hacia la derecha si el cl es < 0 y ≥ -1 .

Se cuantificaron las constantes FC, FR, SaO₂ y TA basales (5 minutos previos) y con el Eto (15 minutos tras su perfusión).

En todos los casos se tomaron como valores con significación estadística aquellos con $p < 0,05$. Los datos se muestran como media \pm SEM, salvo que se indique otra cosa.

1.3. SPECT con etomidato

En algunos casos (N=13) inmediatamente de después de la perfusión del Eto por el anestesiista, se estudio la perfusión cerebral mediante SPECT. Un técnico del servicio de medicina nuclear procedía a la administración de un bolo intravenoso de HmPAO-Tc⁹⁹ como trazador en una dosis de 740MBq, inmediatamente después de la administración de Eto. A los 30 minutos cuando el paciente estaba completamente recuperado se trasladaba al servicio de medicina nuclear, para la realización del SPECT (ver Pastor et al., 2008-b).

La adquisición de la SPECT se llevó a cabo con un colimador de alta resolución y baja energía, una cámara de cabezal simple (Starcam 3200, General Electric ®) y 96 proyecciones de 22 segundos cada una, usando una matriz de 64×64 . Las secciones se reconstruyeron usando un filtro Butterworth (orden 10 con un punto de corte de 0,6). El análisis cuantitativo de la perfusión cerebral se realizó usando el software NeuroGam ® (General Electric), comparando las áreas de interés entre el SPECT basal, realizado una semana antes o después, y el SPECT activado por el Eto. Las áreas seleccionadas incluían los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital de ambos lados, el putamen globos pálido y el tálamo, definidos por defecto en el software. Además nosotros definimos las siguiente áreas: el cortex temporal (no todo el lóbulo temporal), la

amígdala, el hipocampo anterior y posterior de acuerdo al atlas de Talairach-Tournaud, (Talairach Tournaud, 1988).

Para valorar los cambios en el flujo sanguíneo cerebral (FSC) definimos las siguientes variables:

$$\Delta = \text{FSC}_{\text{Eto}} - \text{FSC}_{\text{basal}}$$

Ecuación 3. Cambios en el flujo sanguíneo cerebral (Δ).

Donde FSC_{Eto} y $\text{FSC}_{\text{basal}}$ son las mediciones del FSC después de la administración de Eto y del FSC basal respectivamente.

Etapa 2

Toma de decisiones en base a la evaluación prequirúrgica

El equipo de la UCE analiza todas las pruebas prequirúrgicas y decide cual es la opción más favorable para cada paciente.

El siguiente diagrama de flujo resume el protocolo de actuación utilizado.

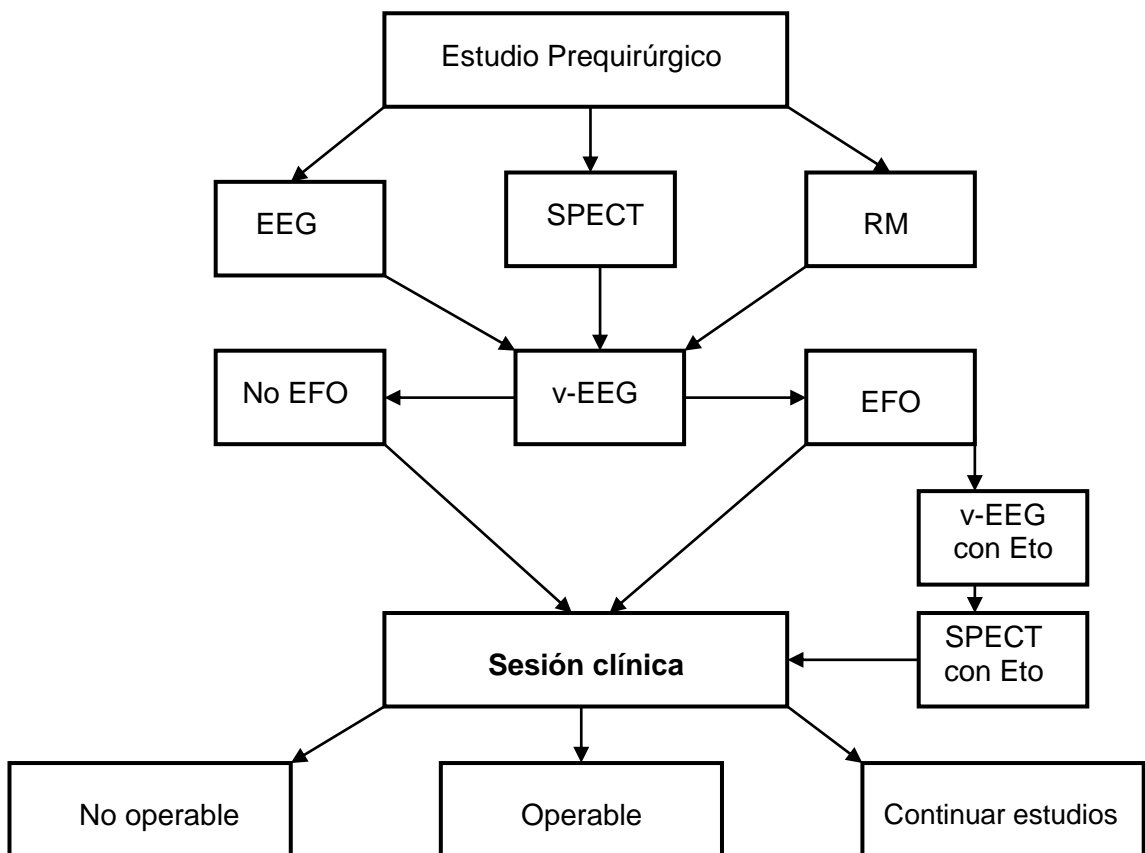


Figura 8. Organigrama del protocolo de actuación de la UCE del HU Princesa.

Etapa 3

Tratamiento quirúrgico

Todas las intervenciones quirúrgicas utilizaron la misma técnica, que consistió en una lobectomía temporal tallada más amígdalohipocampectomía (AHE), de acuerdo a los estudios previos y guiados por electrocorticografía (ECoG) intraoperatoria. En todos los casos, la resección se limitó a las regiones que mostraron actividad irritativa durante el estudio intraoperatorio. En la figura 9 se muestra un ejemplo de registro ECoG y la identificación de la región irritativa para su resección tallada.

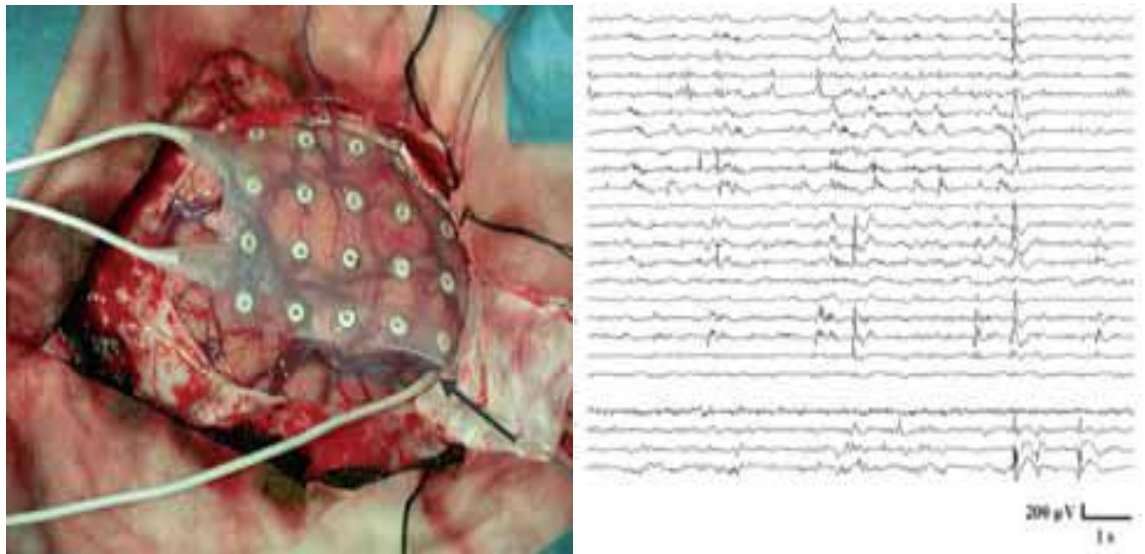


Figura 9. Registro electrocortigráfico (ECoG) durante una de las resecciones: a) Localización de una manta de 20 electrodos sobre la región temporal lateral. La flecha muestra el conductor de la tira de cuatro electrodos situada en la región mesial; b) Actividad bioeléctrica registrada que muestra la presencia de grandes puntas en la región lateral (1-20) y de puntas-onda en la región mesial (1-4). Publicado por Pastor et al., en la Revista de Neurología 2005.

Etapa 4

7.- Seguimiento post-quirúrgico

Se realizó un seguimiento posquirúrgico en la consulta de cirugía de la epilepsia, durante por lo menos un año, aplicando la escala de Engel (Engel, 1987; Engel et al, 1993), para valorar los resultados funcionales.

Valoración clínico y neurofisiológica: 1 año tras la intervención.

Análisis estadístico

Los datos cualitativos se presentan con su distribución de frecuencias, los cuantitativos se resumen con su media y desviación estándar (DE) o error estándar de la media (SEM) en el caso de que se ajusten a una distribución normal o bien con su mediana, e intervalo de confianza al 95%.

La comparación estadística entre dos grupos se realizó usando el t-Student o el ANOVA para muestras normales y el test de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis si no se ajustaban a los criterios de normalidad. La comparación entre grupos se ajustó al test X^2 . El coeficiente de correlación de Pearson se usó también para comparar la frecuencia de las crisis. La normalidad se evaluó usando el test Kolmogorov-Smirnov.

Para todas las pruebas se aceptó un nivel de significación del 5 %.

Los software SigmaPlot 10.0 y SigmaStat 3.5 (SYSTAT, USA) se usaron para realizar los gráficos y para el análisis estadístico respectivamente.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

Resultados demográficos, datos epidemiológicos, hallazgos prequirúrgicos y evaluación post-quirúrgica

La serie estudiada consta de 30 pacientes con crisis epilépticas parciales simples y complejas resistentes al tratamiento, estudiados en la UCE del H. U. “La Princesa”. Un total de 14 mujeres (40%) y 16 hombres (60%). Con edades comprendidas entre 24 y 52 años, siendo la edad media de $34,8 \pm 2,2$ años para la población global, siendo de $37,4 \pm 2,3$ años para hombres y para mujeres $31,8 \pm 2,5$ años. No existe diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos ($p= 0,2$ para el t-Student). Los enfermos tenían, para el momento de la realización de la prueba, entre 5 y 49 años de historia de su epilepsia (media: $25,18 \pm 2,6$). La edad media de comienzo de las crisis fue 10 años (± 2). En cuanto a la frecuencia de crisis antes de la cirugía podemos ver que la mayoría de los pacientes presentaban crisis con una frecuencia semanal (figura 10), que es la frecuencia de crisis más característica de los pacientes con ELT (Willianson y Engel, 1997). La mayoría de los enfermos tenían crisis parciales complejas, que es el tipo de crisis característico de este tipo de epilepsia (Willianson y Engel, 1997). Para los análisis de los efectos producidos por el Eto incluimos 27 pacientes, 2 pacientes que tuvieron crisis durante la realización de la prueba no se incluyeron, también se analizó independientemente el paciente en que el Eto lateraliza incorrectamente.

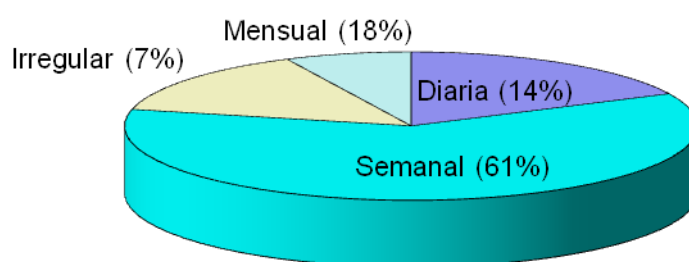


Figura 10. Frecuencia de crisis antes de la cirugía (N=30 pacientes).

La estancia media en la unidad de v-EEG fue de $5 (\pm 0,6)$ días.

A continuación se resumen los datos epidemiológicos, hallazgos de la evaluación prequirúrgica (SPECT, RM, v-EEG), y los resultados quirúrgicos según la escala de Engel.

Tabla 4. Análisis de datos epidemiológicos, hallazgos prequirúrgicos y evaluación post-quirúrgica

Número	Sexo	Edad (años)	Historia de epilepsia (años)	Tipo de crisis	SPECT	Resonancia Magnética	V-EEG	Tipo de Cirugía	Engel (1 año)
1	H	24	24	Parcial compleja	TM-I	Hemangioma ventrículo D	ETM-D	RTAM-D	I
2	H	40	40	Parcial compleja	TM-I	EM-I	ETM-I	RTAM-I	I
3	M	33	33	Parcial compleja	TM-I y L-F- I	EM-I	ETM-I	RTAM-I	I
4 ♦	H	25	9	Parcial compleja	TM-I	Quiste parasellar I	ETM-I	Lesionectomía	I
5 §	M	22	5	Secundariamente generalizada.	T-I y FP-I	Normal	ETM-I	RTAM- I, con ampliación de la resección posteriormente	III (actualmente Engel I)
6 ●	M	14	12	Parcial compleja	Bi-T I > D	EM-D	ETM-D y parietal-D	Cortectomía temporo-parietal- D.	I
7	H	38	37	Parcial compleja	TM-I	EM-I	ETM-I	RTAM-I	I
8	M	27	19	Parcial compleja	TM-D	EM-I	ETM-I	RTAM-I	I
9 ♠	H	30	11	Parcial compleja	-	Normal	ETM-Bi I>D	RTAM-I	IV (era bitemporal)
10	H	48	7	Parcial compleja	TM-I (leve)	Normal	ETM-I	RTAM-I	I
11	M	37	35	Parcial compleja	TM-D	EM- D	ETM-D	RTAM-D	I
12	H	32	31	Parcial compleja (hiperkinética)	TM-I	EM-I	ETM-I	RTAM-I	I
13	H	30	21	Parcial compleja	TM-D (leve)	Normal	ETM- D	RTAM-D	I
14	H	52	49	Parcial compleja	Bi-T I > D	Normal	ETM-I	RTAM-I	I
15	M	51	40	Secundariamente generalizada	TM-I	Quiste aracnoideo cerebeloso	ETM-D	D RTAM	III
16 ●	M	42	28	Parcial compleja	TM-I	Normal	ETM-I	RTAM-I	I
17	H	37	6	Parcial compleja	TM-I	Normal	ETM-D	RTAM-D	I
18	H	30	10	Parcial compleja	TM-I	Normal	ETM+ lat-D	RT-D	
19	M	34	26	Secundariamente generalizada	TM-I	EM-I	ETM-I	RTAM-I	II
20	M	28	27	Parcial compleja	TM-I	EM-I	ETM-I	RTAM-I	I
21	H	41	40	Parcial compleja	TM-I	EM-I	ETM+lat-I	No se opero	
22	M	39	30	Parcial compleja	TM-I	EM-I	ETM-I	RTAM-I	I
23	H	35	17	Parcial compleja	TM-I	Atrofia Hemisferio I	ETM-I	RTAM-I	
24	H	47	21	Parcial compleja	TM-D	EM-D	ETM-D	RTAM-D	
25	H	30	15	Parcial compleja	TM-I	EM-I	ETM-I	RTAM-I	I
26	H	54	44	Parcial compleja	TM-D	EM-D	ETM-I	RTAM-I	I
27	M	21	9	Parcial compleja	Hipoperfusión bilateral	EM-D	ETM-D	RTAM-D	I
28	M	36	35	Parcial compleja	TM-I	EM-I	ETM-I	RTAM-I	
29	M	26	13	Parcial compleja	TM-Bi I>D	Normal	Generalizada		
30	M	34	20	Parcial compleja	TM-I	Normal	ETM-I		

I: izquierda; mes: mesial; EM: esclerosis mesial; D: derecha; T: temporal; ♠ Este paciente mostró dos tipos de crisis temporal mesial izquierda (2) y temporal mesial derecha (1). La cirugía fue paliativa. § Este paciente fue operado en el 2.004 con un Engel III. Posteriormente fue re-operado removiendo el área residual obteniendo un Engel 1. ♦ Localiza erróneamente. ■ Pacientes que tuvieron crisis durante la administración de Eto. RTAM: resección temporal anteromesial. RT: resección temporal.

Un resultado realmente significativo en cuanto a los datos de la evaluación prequirúrgica, es que, únicamente en el 54% de los casos los hallazgos de la RM coinciden con los del v-EEG.

De los pacientes incluidos en el estudio (N=30) se han operado 27 enfermos hasta el momento; los resultados obtenidos en las revisiones al aplicar las escala de Engel se muestran en la tabla 4, la mayoría de los pacientes (82%) se encuentran en Engel I. El paciente número 21 decidió no operarse.

Efectos secundarios inducidos por el etomidato

Los efectos secundarios derivados del Eto se muestran en la tabla 5, a continuación vamos a describir los hallazgos más relevantes que se sucedieron en los pacientes durante la realización de la prueba:

- El Eto indujo a la aparición de sueño en 15 pacientes. En 2 de ellos se observa mayor duración de estos periodos de sueño (> de 5 minutos). Después que el paciente se ha recuperado del efecto del fármaco, no recuerda lo ocurrido durante ese periodo. El resto de los pacientes (N=15) no se duermen tras la administración del Eto.
- En la mayoría de los pacientes (N=21) se observaron mioclonías, especialmente en párpados, boca y extremidades superiores. Además dos pacientes tuvieron mioclonías intensas en brazo derecho, no asociadas a un patrón ictal en el EEG.
- Un paciente (hombre) tuvo nauseas durante la perfusión de Eto.
- Apareció una bradicardia moderada que precisó la administración de atropina (1 mg/intravenoso) en 1 paciente (mujer).
- El Eto indujo la aparición de dolor local moderado durante su perfusión en 2 pacientes. El dolor disminuyó unos segundos después de terminar la perfusión.
- En una paciente se observó una extraña reacción que consistió en una sensación eufórica, que la paciente describió como similar a la de estar borracho, durante todo el período del efecto del etomidato, con agitación motora moderada. Esta paciente no se durmió y refería lucidez durante todo el período.
- En otro paciente (mujer) se observó una reacción conversiva que consistió en ausencia de respuesta a cualquier clase de estímulos (incluida estimulación

dolorosa) durante 10 minutos, estando completamente recuperada según el registro del EEG en *scalp*.

Tabla 5. Efectos secundarios producidos por el Eto y su distribución por sexo (N=30 pacientes).

EFFECTOS SECUNDARIOS	HOMBRE	MUJER
Sueño	6	9
Mioclónías	11	10
Mioclónías intensas	1	1
Nauseas	1	
Bradycardia		1
Dolor local	1	1
Reacción conversiva		1
Reacción Eufórica		1
Crisis		2

- Los efectos secundarios se observaron más frecuentemente en mujeres, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas en la comparación de ambos grupo ($P=0,05$ test Chi-cuadrado).
- Dos pacientes (6%) tuvieron crisis electro-clínicas después de la administración del Eto, dichas crisis aparecieron en la misma zona de sus crisis espontáneas. Estas crisis se describirán a continuación de forma más detallada.

Primer caso:

Se trata de una adolescente de 14 años. Antecedentes personales: embarazo y parto normal, sin historia familiar de epilepsia. Las crisis comienzan a los 2 años después de la administración de una vacuna, La frecuencia de sus crisis es diaria, se administró Eto al tercer día de ingreso en la unidad de v-EEG. Se obtuvieron 4 crisis espontáneas recogidas del área occipito-temporal mesial (caso publicado por Pastor et al., 2008-b).

Segundo caso:

Paciente (número 16) mujer de 28 años, diestra, sin historia familiar de epilepsia. Dos crisis afebriles a los 2 años. Las crisis frecuentes se instauran a partir de los 14 años. La frecuencia media de las crisis era semanal. En la unidad de v-EEG presento 2 crisis espontáneas en la región TM izquierda. Se administro el Eto al segundo día de ingreso, que produjo una crisis a los 90 segundos de haber iniciado la perfusión, localizada en la región TM izquierda, que no se propago (figuras 11 y 12).

El Eto induce a la aparición de crisis en ambos pacientes en la misma zona que sus crisis espontáneas registradas con v-EEG, las crisis son autolimitadas, con una duración inferior a dos minutos.

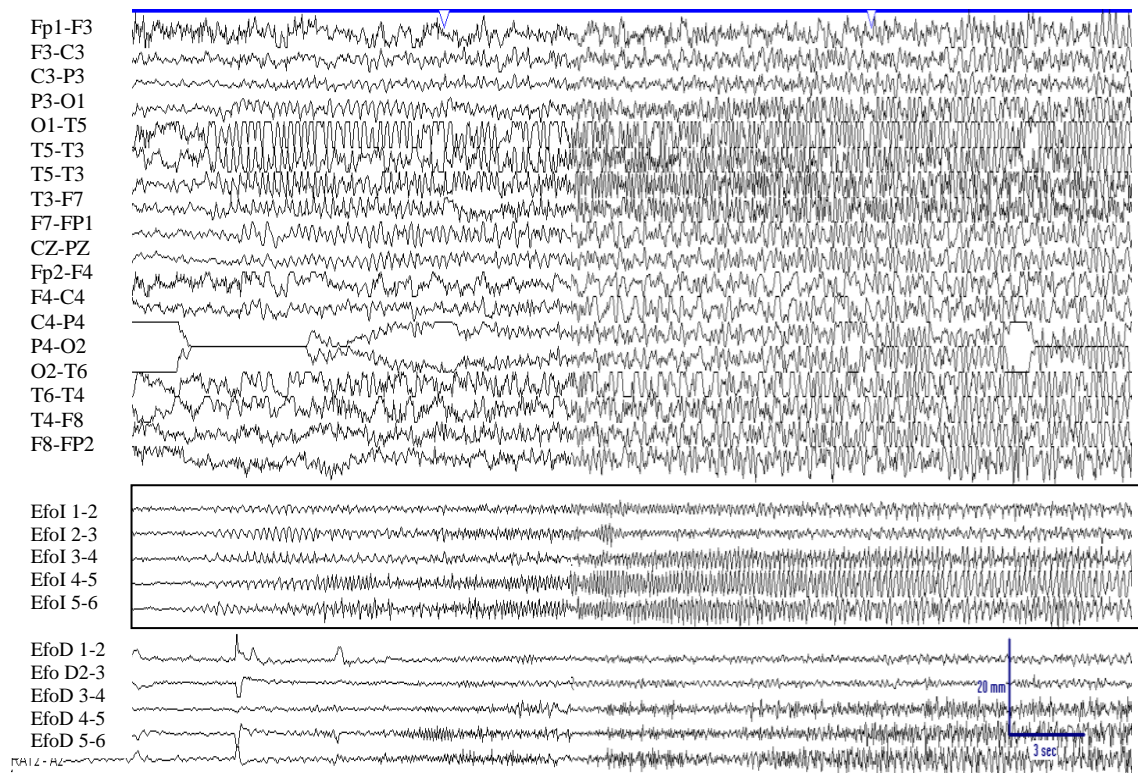


Figura 11. Registro de una crisis espontánea (paciente Nro 16). Ritmo gamma reclutante en la región TM izquierda (recuadro).

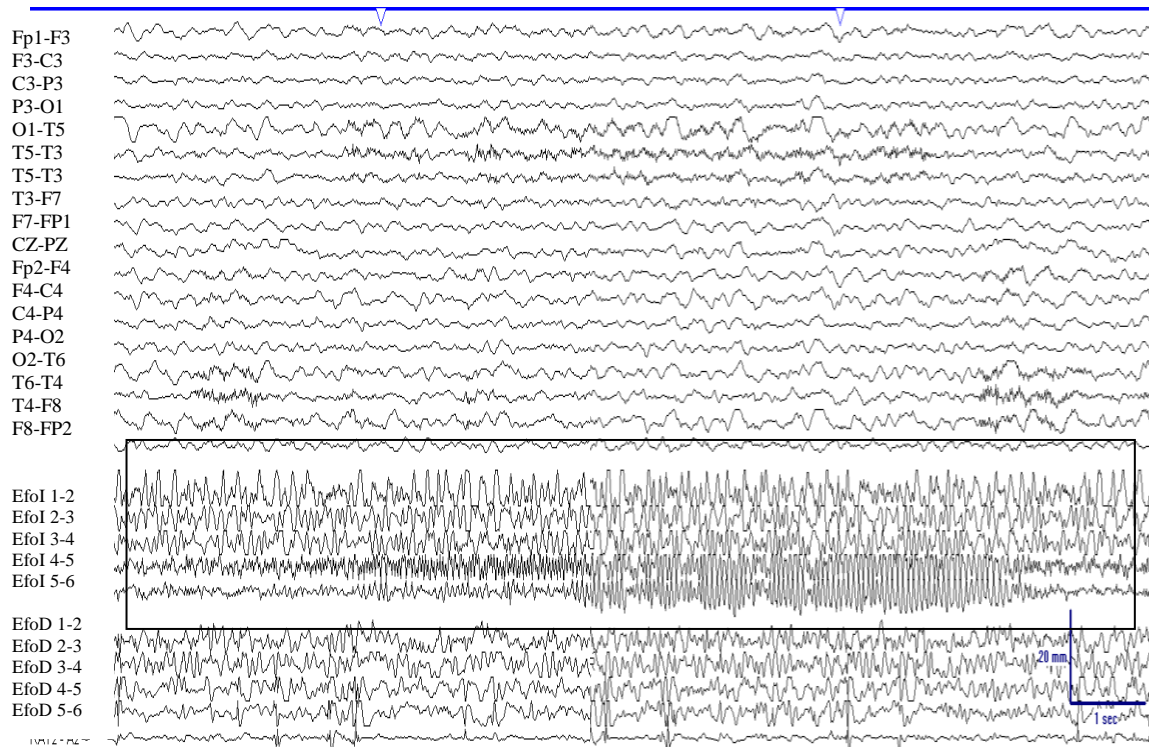


Figura 12. Registro del inicio de una crisis inducida por Eto (90 segundos posterior su administración) en la misma paciente (Nro 16), se observa un ritmo gamma reclutante en región TM izquierda (recuadro). Duración de la crisis 1 minuto 20 segundos.

Los efectos secundarios han sido perfectamente bien tolerados y no se observaron efectos secundarios graves, salvo las crisis, que aunque no es el objetivo buscado con el fármaco, el registro de las crisis con Eto ayuda a confirmar la identificación de la zona epileptógena.

Seguridad de la prueba: v-EEG con Eto

Se trata de una prueba invasiva (v-EEG con Eto), en la que se administra un agente anestésico y por tanto es de suponer que podría poner en riesgo la vida de los enfermos; por ello, se realizó una monitorización continua de las constantes vitales (FC, SaO₂, TA, FR), midiéndolas cada minuto, los 5 minutos previos y 15 minutos posteriores a la perfusión del fármaco. Los resultados se muestran en la figura 13.

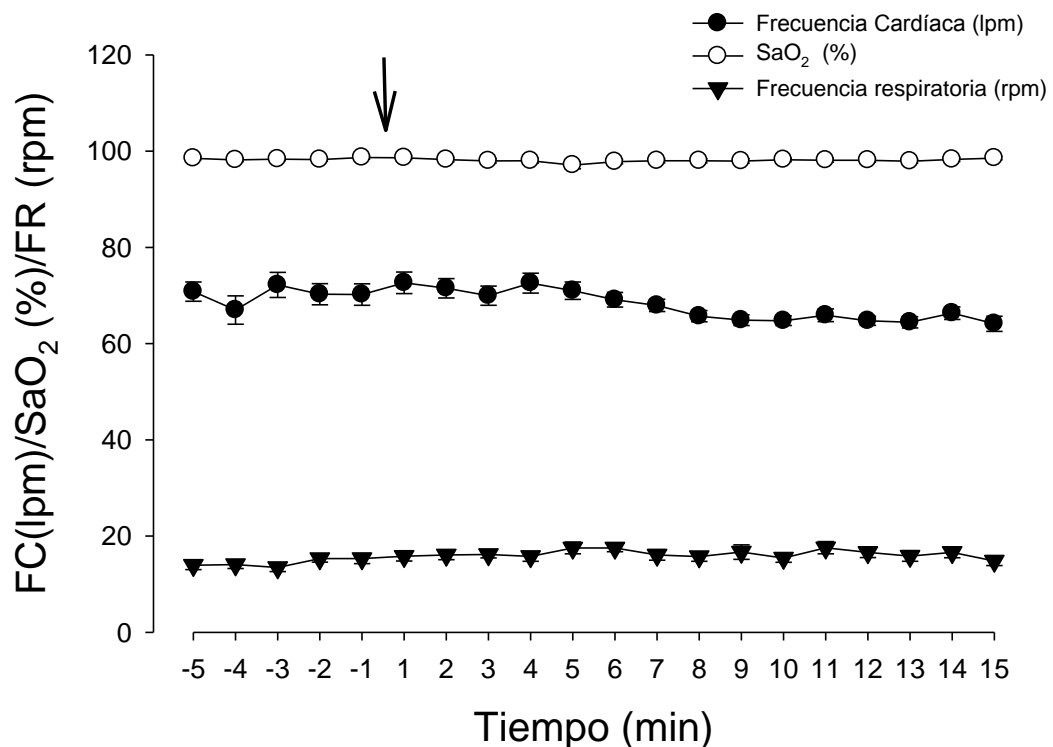


Figura 13. Efectos cardiovasculares inducidos por Eto. En el eje: X el tiempo en minutos. En el eje Y la FR, FC, SaO₂. La flecha indica el momento de administración del Eto. N= 27 pacientes.

No se han observado modificaciones significativas en ninguna de las variables estudiadas, los enfermos han permanecido hemodinámicamente estables.

Activación del EEG:

La actividad bioeléctrica inducida por Eto ha resultado seguir un patrón específico que, sin embargo, depende de que se trate de la región epileptógena o de la región no epileptógena.

Actividad no epileptiforme inducida por el etomidato sobre el EEG en scalp y con EFO

El Eto produjo cambios drástico en los ritmos de base del EEG (ver figura 14). Se registra durante un breve período de tiempo (aproximadamente unos 30 segundos) un incremento en la amplitud y en la frecuencia de la actividad eléctrica cerebral (en rango beta), seguido de una actividad delta generalizada de gran amplitud. Sobre esta

actividad se superponen puntas y ondas lentas de alto voltaje sobre todo en las regiones con actividad interictal basal (Gancher, 1984).

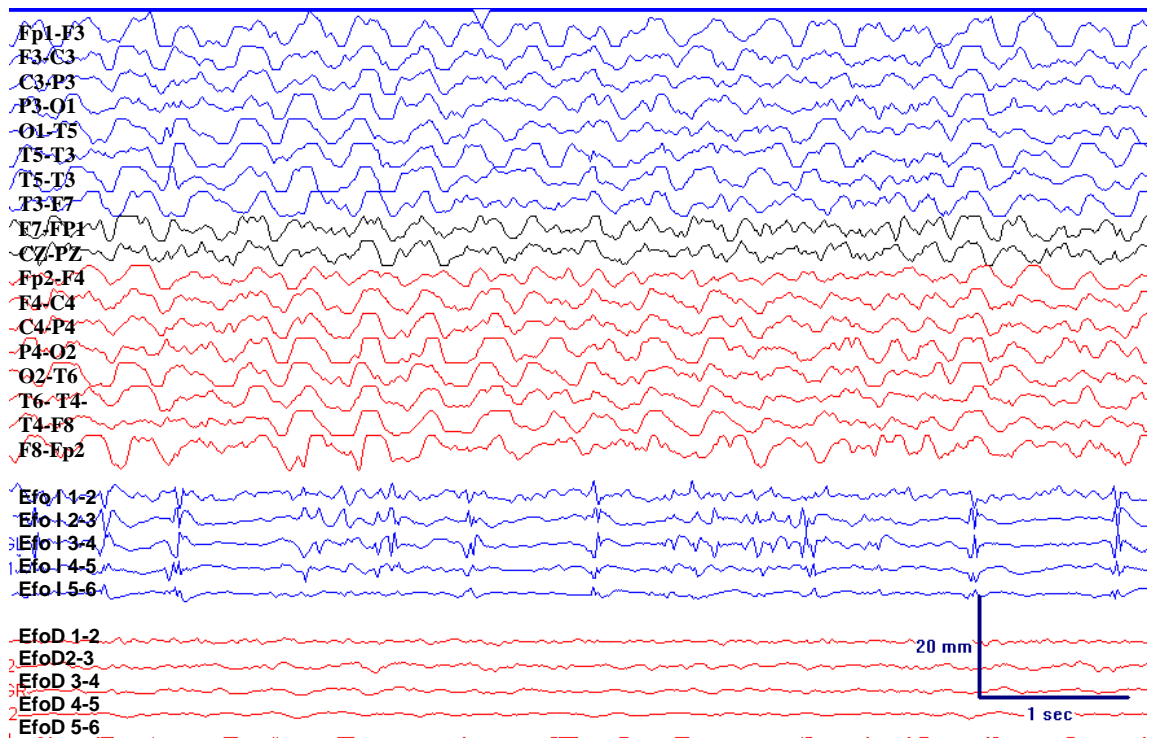
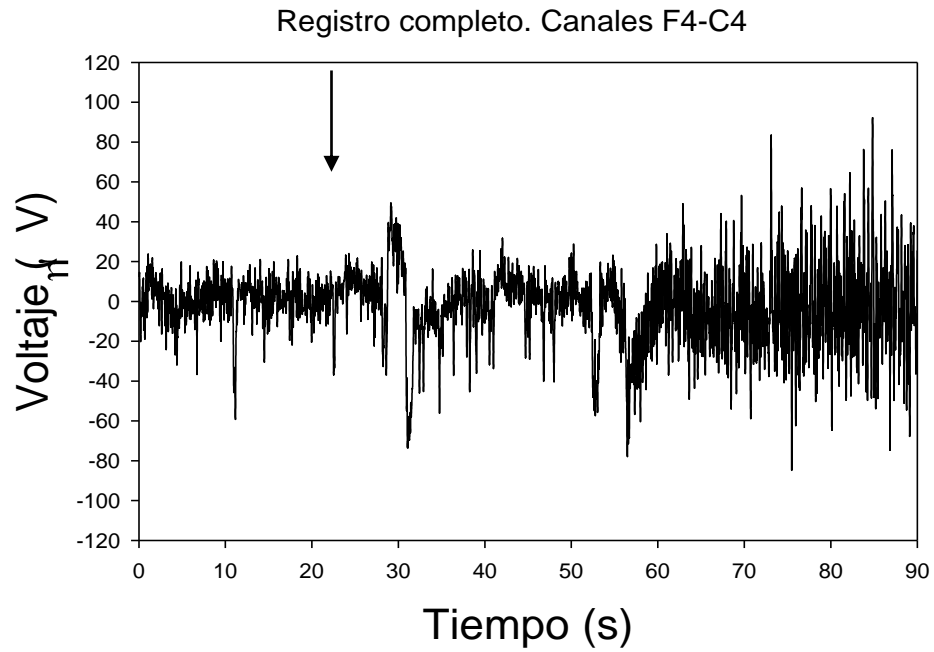


Figura 14. Cambios del EEG en scalp y en EFO inducidos por Eto (a los 2 minutos de su administración), se produce una actividad en rango delta generalizada con una frecuencia media de 3,5 Hz distribuidas de manera uniforme por todos los electrodos de scalp y DEI en la región temporal mesial izquierda registrado con EFO.

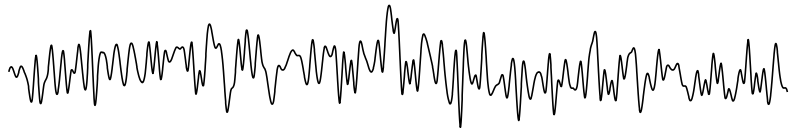
En la figura 15 se muestran estos cambios en detalle para uno de los canales del EEG de *scalp*, en este caso (F4-C4) por ser un canal que no tenía DEI, ya que, en este caso lo que se pretende es realizar un análisis de la actividad no epileptiforme inducida por Eto. Se puede observar, como se producen grandes cambios en el voltaje de la actividad cerebral, al descomponer la figura, vemos como aparecen los ritmos descritos anteriormente (actividad en rango beta y delta).



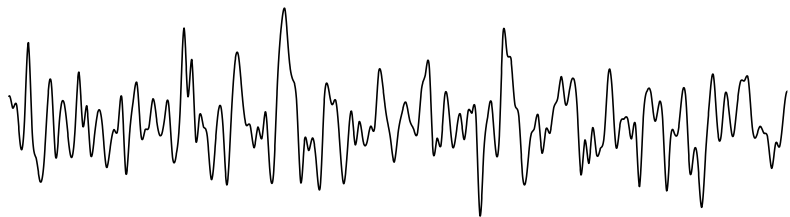
A



B



C



40 μ V |
1 s

Figura 15. Efecto del Eto en el EEG de *scalp*, en el canal F4-C4. En la parte superior se muestra los cambios de voltaje registrados en el canal, la flecha indica el momento de administración del Eto. Abajo, descomposición del canal superior A: antes de la administración de Eto, ritmo alfa, B: inmediatamente posterior a la administración de Eto, ritmo Beta y C: un minuto posterior a la administración de Eto, aparece un ritmo delta.

Actividad epileptiforme del EEG inducida por el Eto

A partir del primer minuto posterior a la administración del Eto se observó un incremento en el número de puntas en la región mesial epileptógena (figura 16 A y B). Esta actividad irritativa se observó únicamente en las regiones donde se había obtenido la actividad irritativa basal. A continuación se analizarán las características de la actividad epileptiforme inducida por etomidato en la región mesial y lateral.

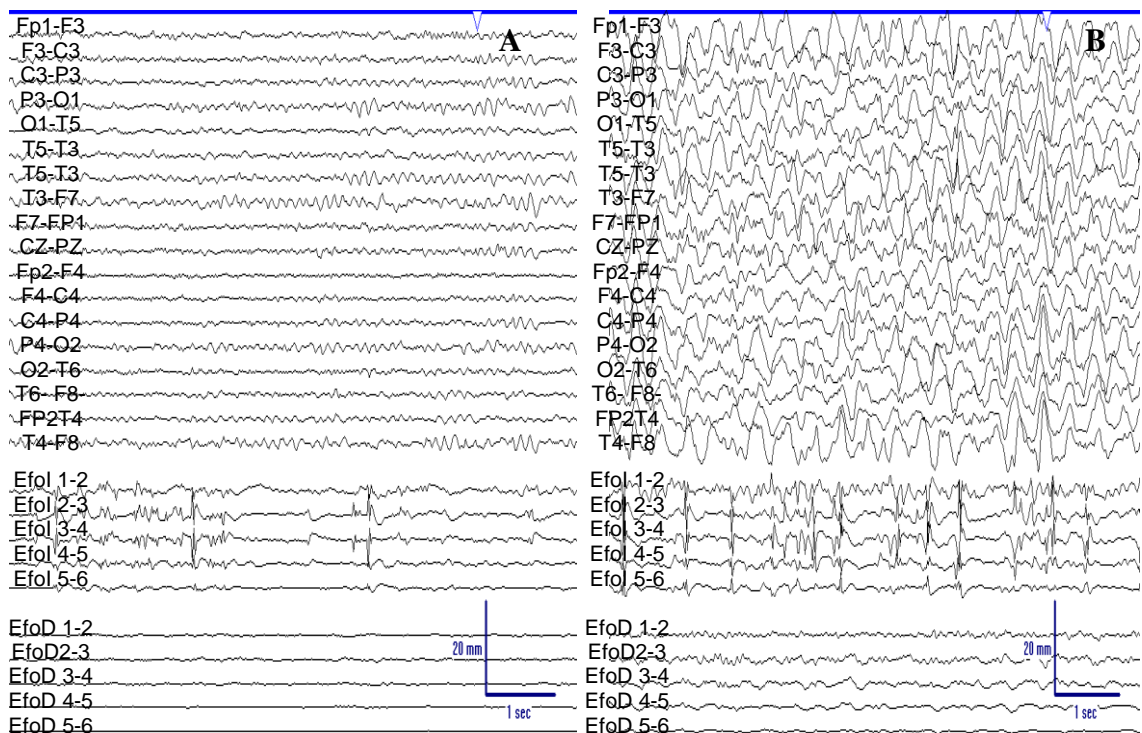


Figura 16. Registro EEG de scalp y EFO de unos de los pacientes con ELT izquierda: **A:** en estado basal, obsérvese las DEI, con inversión de fase en EFO 3. **B:** Registro habiendo transcurrido 1 minuto después de la administración del Eto, las DEI aumentan llamativamente en la región TM izquierda.

Actividad en la región mesial

Se analizó la frecuencia de DEI (en DEI/min) mediante un conteo manual de las puntas en cada paciente (ver etapa 1.2 en capítulo III). En todos los pacientes estudiados, la frecuencia de las DEI aumentó en la región epileptógena desde el primer minuto de la administración de Eto, tanto en la región mesial, como lateral (figura 17). En algunos pacientes se observó un incremento mínimo de la actividad irritativa en la

región contralateral. Sin embargo, esta actividad sólo apareció en las regiones en las que se observaron DEI en condiciones basales.

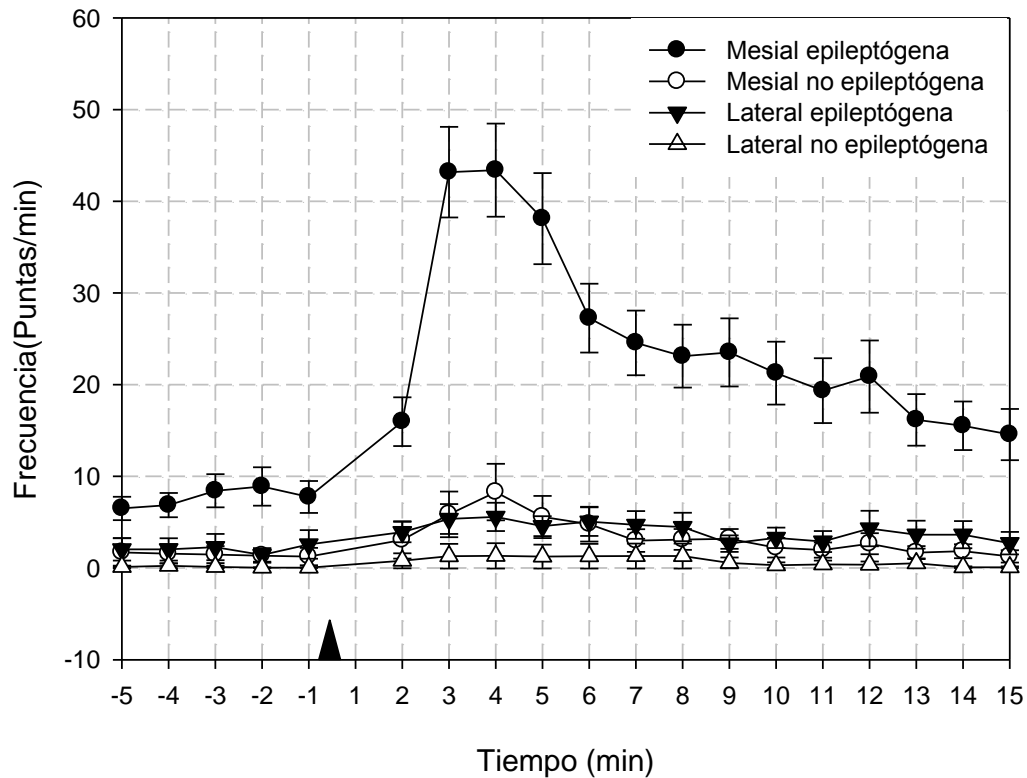


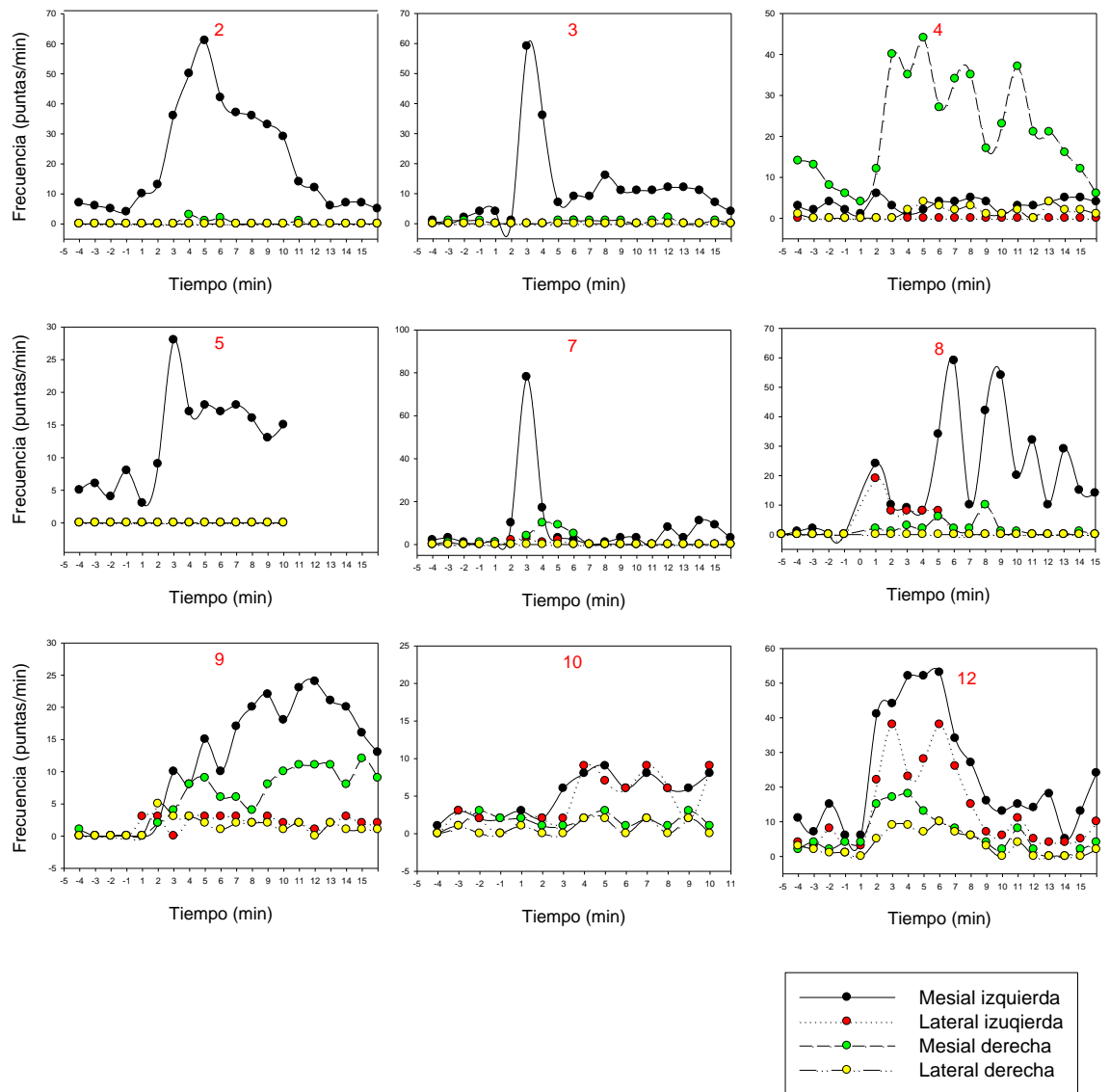
Figura 17. Efecto producido por el Eto sobre la actividad irritativa en la región lateral (corteza lateral) y en los EFO (zona temporal mesial). N=27 pacientes. La flecha indica el momento de administración del Eto. El incremento de las DEI en la zona mesial es estadísticamente significativo ($P = <0,001$ para el Test Mann-Whitney Rank Sum, analizando cada minuto región epileptógena/no epileptógena).

Este gráfico que refleja los valores obtenidos en todos los pacientes de las DEI inducidas por Eto, es evidente el marcado incremento de las DEI/minuto en la zona mesial epileptógena, con respecto a la mesial no epileptógena y a la región lateral.

Capacidad de lateralización de la prueba (v-EEG con etomidato)

Hasta aquí se ha mostrado las propiedades de la respuesta del Eto sobre la actividad bioeléctrica cerebral, en especial sobre la actividad irritativa. Sin embargo es importante demostrar si la actividad inducida farmacológicamente podía utilizarse clínicamente para mejorar el diagnóstico de este tipo de pacientes. En concreto, se analizo, si la actividad inducida por Eto permitía identificar la región de comienzo de

las crisis, si esta zona coincidía con la objetivada previamente con el v-EEG sin Eto. Si era posible diferenciar la zona irritativa de la zona de comienzo ictal. En la figura 17 se muestra la evolución temporal de la frecuencia de DEI para las regiones mesial y lateral de ambos lóbulos temporales, como respuesta a la aplicación de Eto. Para mayor simplicidad, se han separado los pacientes por el diagnóstico de v-EEG en ELT izquierdo o derecho, las figuras que se muestran a continuación corresponden a la evolución temporal de la DEI inducidas por Eto en cada uno de los pacientes del estudio.



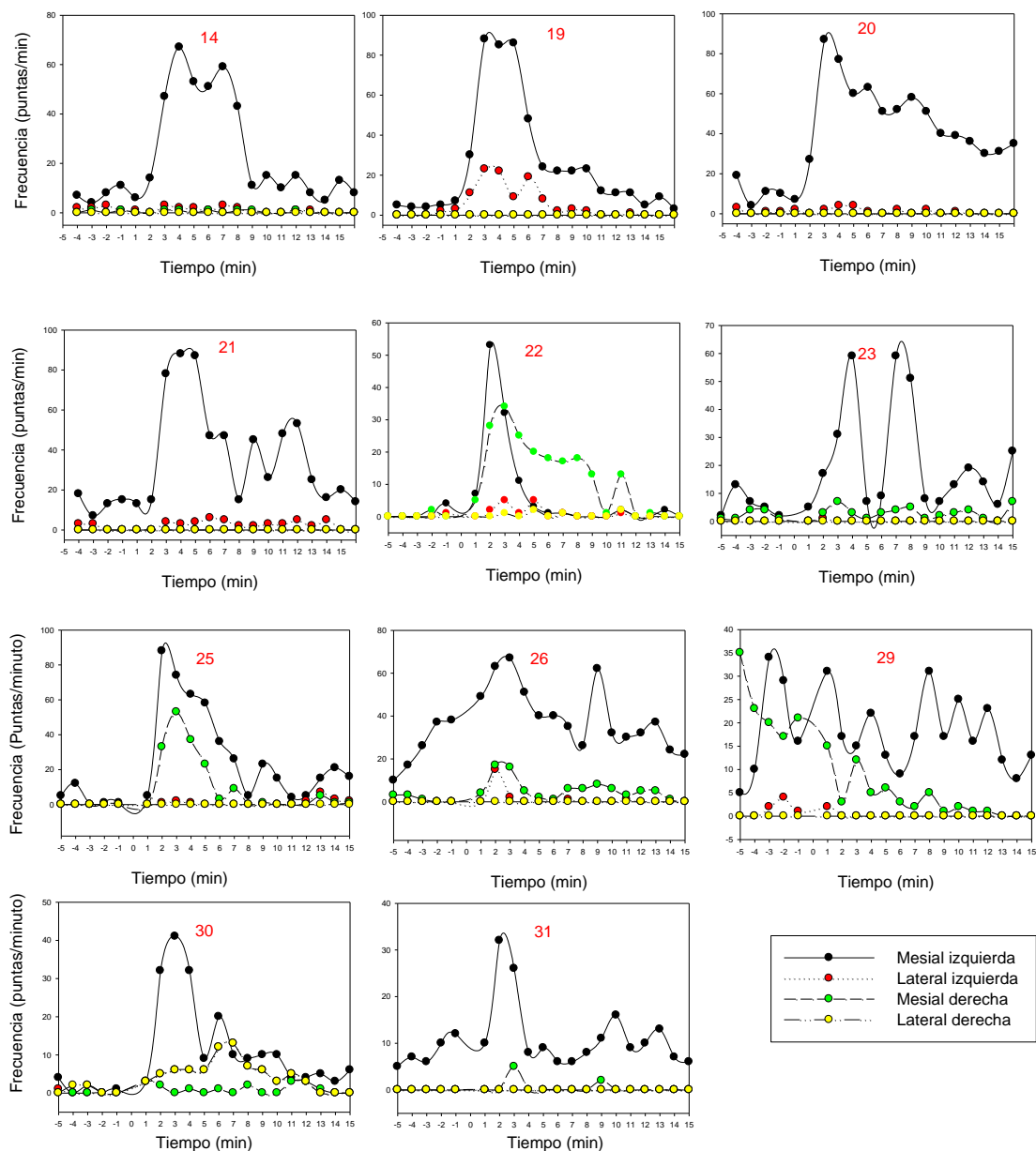


Figura 18. Gráficos que muestran el efecto del Eto en los pacientes diagnosticados de ETM izquierda de acuerdo al v-EEG, en base al número de puntas/minuto basales y 15 minutos posteriores a su administración.

De los pacientes mostrados en los gráficos anteriores, en el paciente número 4 se observa una lateralización incorrecta, hablaremos de él posteriormente.

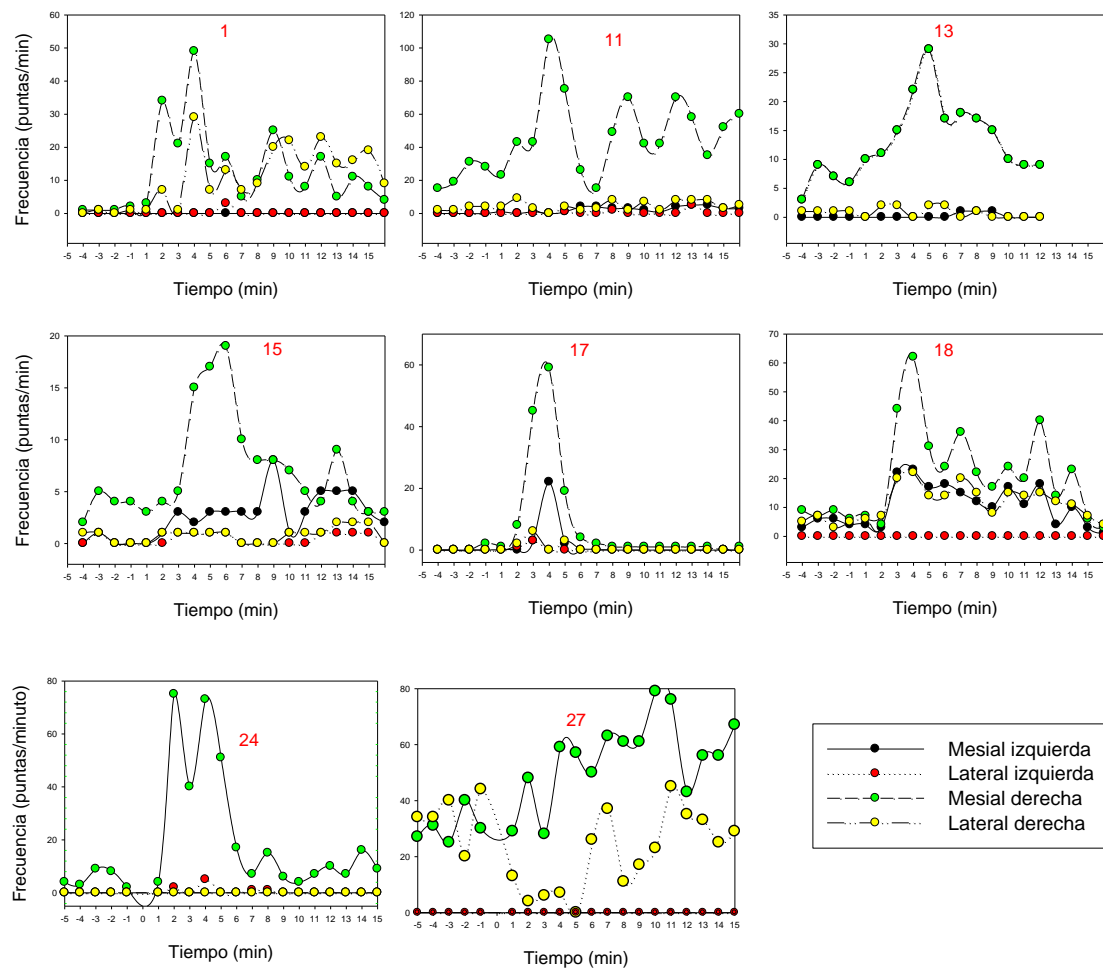


Figura 19. Gráficos que muestran el efecto del Eto en los pacientes diagnosticados de ETM derecha de acuerdo al v-EEG, en base al número de puntas/minuto básicas y 15 minutos posteriores a su administración.

En los pacientes 27 y 29 las DEI persisten aumentadas en la zona epileptógena hasta el minuto 15. Ambos tienen DEI interictales bilaterales en el registro basal (sin Eto), en el primero de ellos se produce un incremento de las mismas posterior a la administración de Eto en ambas zonas, pero este es mucho más marcado en la zona donde aparecen sus crisis espontáneas. Este es un caso donde existe actividad interictal en ambas zonas mesiales, observamos como el Eto es capaz de diferenciar entre la zona irritativa (ZI) y la zona de comienzo de las crisis (ZII), ya que el incremento de las DEI es más marcado en la zona de inicio ictal.

En el paciente 29 las DEI aumentan solo en la zona donde aparecen las crisis espontáneas.

El paciente número 10, tiene DEI en la región mesial y lateral en el registro basal, las mismas aumentan considerablemente en ambas regiones, posterior a la administración de Eto.

En el resto de los pacientes del estudio, es claro el aumento de las DEI en la región mesial epileptógena que dura pocos minutos, para volver a valores similares a los basales. Los gráficos mostrados anteriormente, ponen en evidencia cómo el Eto modifica la frecuencia de DEI. Por ello podemos inferir que la zona epileptógena (ZE) es aquella región donde se observa el mayor cambio de actividad eléctrica en estos pacientes.

Paciente con crisis bitemporales

Uno de los pacientes (9) presenta crisis bitemporales (3 crisis izquierda y 1 crisis derecha) en el registro de v-EEG sin Eto. La figura 20 muestra el incremento de puntas inducido por Eto en ambas regiones temporales mesiales, este incremento es más acusado en la región temporal mesial izquierda, donde tiene el mayor número de crisis, permitiendo así identificar la ZI y la zona ZII.

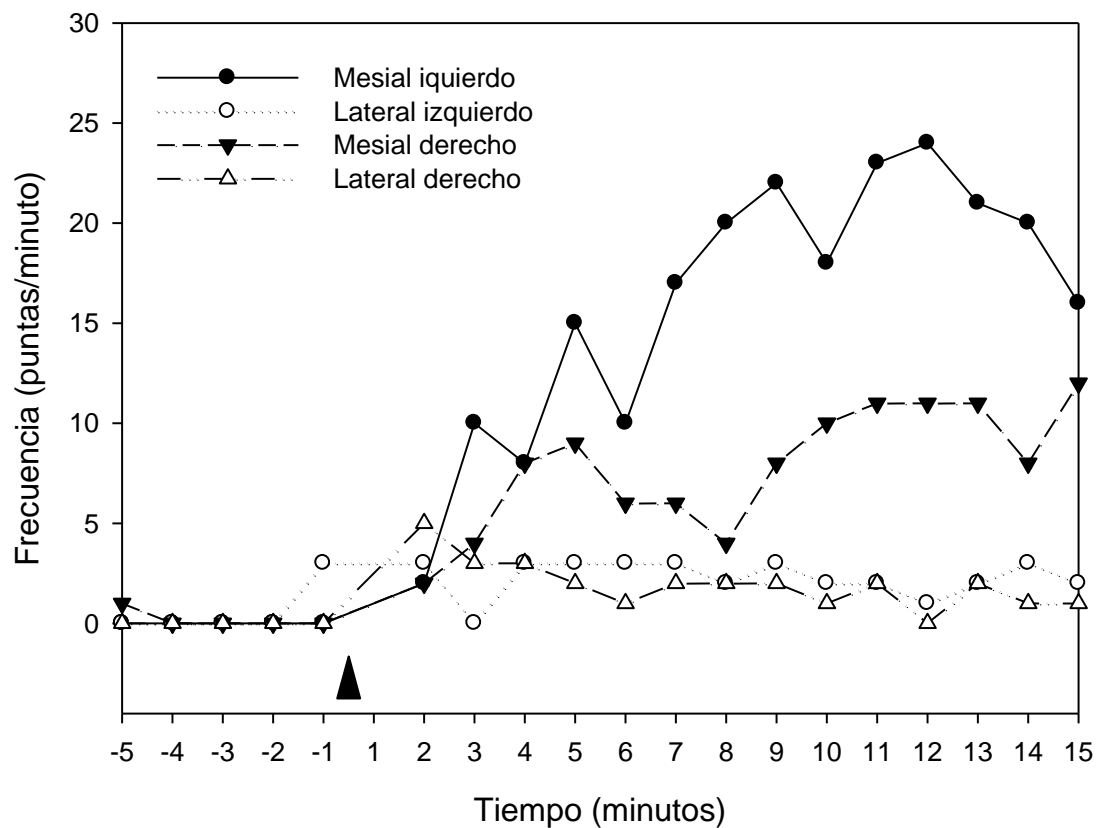


Figura 20. Paciente con crisis bitemporales.

Paciente en el que el Eto lateraliza incorrectamente

Este paciente (4) es el único paciente del estudio que muestra una localización incorrecta de la zona epileptógena. Se trata de un hombre de 33 años con una tumoración epidermoide parasellar izquierda, con una epilepsia secundaria a al tumor, el v-EEG basal de este enfermo muestra una actividad interictal bilateral, las crisis registradas ponen de manifiesto una epilepsia temporal mesial izquierda. Al administrarle Eto, aumentan las DEI bilateralmente pero el incremento es más marcado en el lado derecho, contralateral a la tumoración (figura 21).

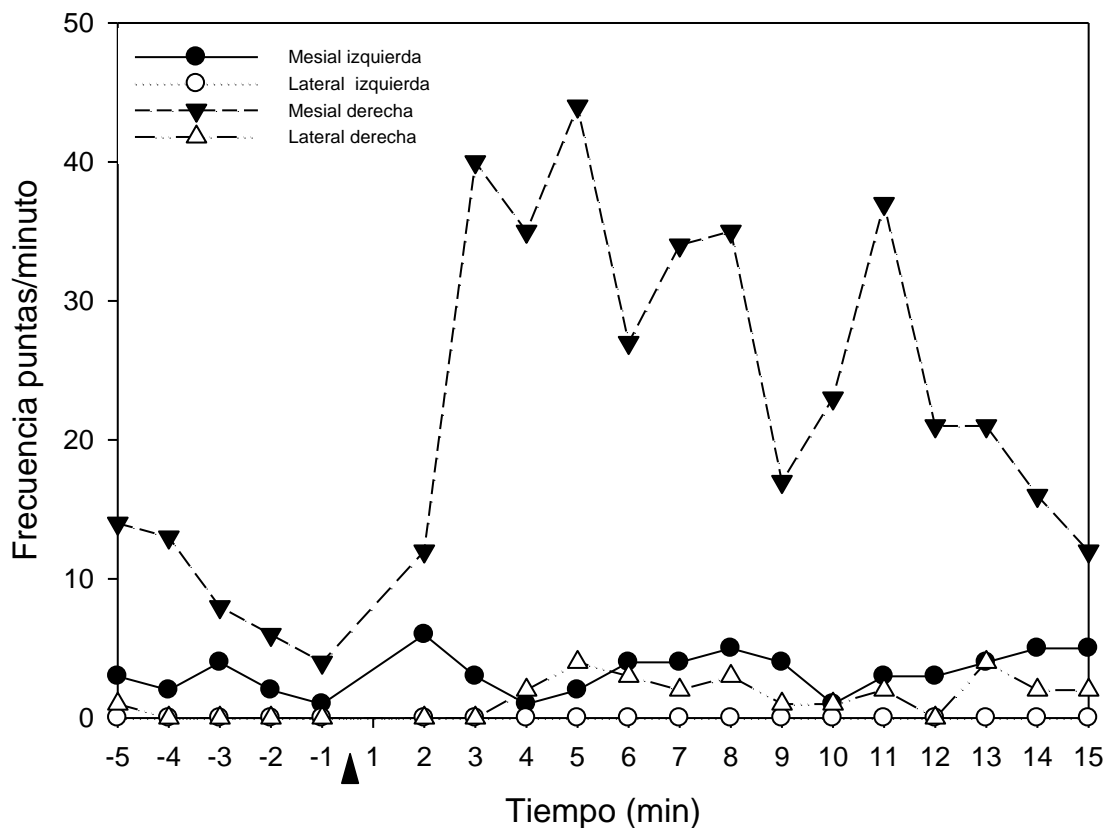


Figura 21. Paciente con lateralización incorrecta, v-EEG con Eto produce un aumento de las DEI en la región temporal mesial derecha, se trata de una epilepsia secundaria a un tumor localizado en región parasellar izquierda.

Especificidad del etomidato y cinética del sistema

Con el fin de evaluar la cinética de la actividad en el EEG inducida por el Eto, utilizamos un equivalente de la primera derivada para series temporales discretas, según la ecuación 1.

A continuación mostraremos los gráficos resultantes del cálculo del incremento de puntas inducidas por el Eto.

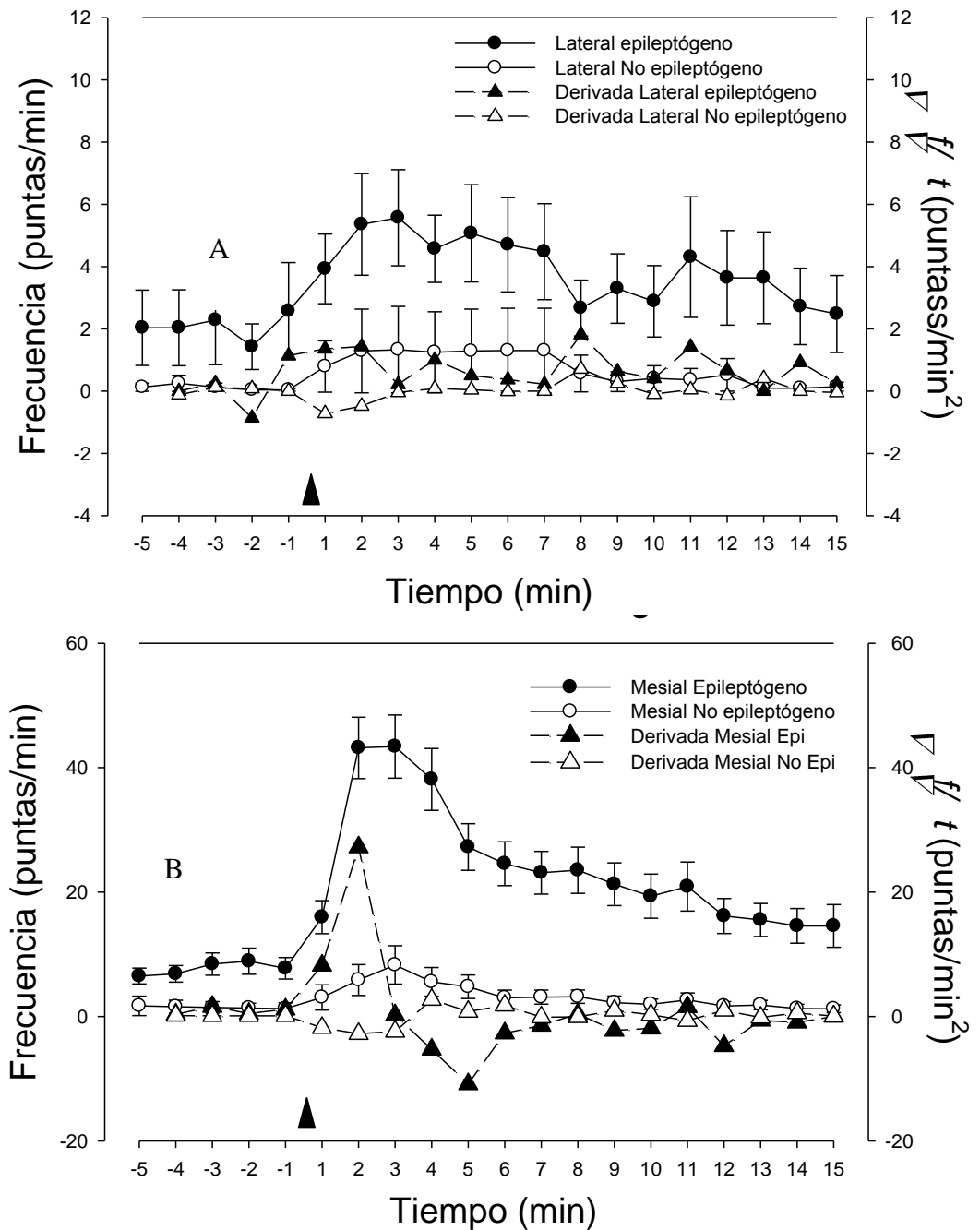


Figura 22. Cinética de la actividad inducida por el Eto. A. Cambios en la frecuencia y $\Delta f/\Delta t$ en la zona lateral. B. Cambios en la frecuencia $\Delta f/\Delta t$ en la zona mesial. El momento de administración del Eto se indica con la flecha negra. Los círculos negros representan la actividad registrada de la zona de inicio ictal y los blancos la región contralateral. Los triángulos negros representan la actividad $\Delta f/\Delta t$ recogida de la zona de inicio ictal y los blancos el lóbulo temporal contralateral.

Es evidente que el valor máximo de la primera derivada es mucho más marcada en la región temporal mesial epileptógena que en las otras zonas, lo que demuestra que la cinética del Eto es significativamente más rápida. Por tanto, no parece que este efecto se deba a un mecanismo general, sino que en la región epileptógena tiene un comportamiento específico.

Coefficiente de lateralización

Con el objeto de dotar de mayor objetividad a la capacidad diagnóstica de la prueba, se utilizó el índice numérico de lateralización, cuya expresión viene dada por la ecuación 2.

Donde v_i representa la frecuencia (en DEI/min) para la región temporal (mesial o lateral) izquierda, mientras que v_d representa la frecuencia de la región derecha.

De este modo, se considera que la prueba de estimulación con Eto lateraliza en el lóbulo izquierdo si $0 < cl < 1$, mientras que lateralizará en el lóbulo derecho en caso de que se obtenga $-1 < cl < 0$.

Como se puede ver en la tabla 6, el Eto lateraliza correctamente el lóbulo temporal afectado en 29 de los 30 pacientes con ELT.

El paciente número 5 tiene un coeficiente de lateralización perfecta (1), sin embargo esta paciente, se encontraba con un grado III de la escala de Engel, en ella la zona epileptógena no fue reseada completamente en la primera operación, posteriormente fue ampliada la resección y actualmente está con un Engel I.

Uno de los pacientes (Nro: 9) tiene crisis bitemporales (3 izquierdas y 1 derecha), este paciente tiene un cl de 0,34 en la región mesial y de 0,10 en la región lateral, en este caso, el valor del cl lateraliza muy levemente hacia el lado temporal izquierdo.

Tabla 6. Coeficiente de lateralización y evolución post-quirúrgica.

Número del paciente	SPECT	RM	v-EEG	Coeficiente de lateralización (cl)mesial	Coeficiente de lateralización (cl)lateral
1	TM-I	HV D	ETM-D	-1	-0,97
2	TM-I	Em-I	ETM-I	0,96	0
3	TM-I y F-I	Em-I	ETM-I	0,92	1
4	TM-I	QPS- I	ETM-I	-0,75	-1
5	TM-I y FP-I	Normal	ETM-I	1	1
6*	TM-Bi I>D	Em-D	ETM-D	Crisis	Crisis
7	TM-I	Em-I	ETM-I	0,69	1
8	TM-D	Em-I	ETM-I	0,85	1
9	-	Normal	ETM-I	0,34	0,09
10	TM-I	Normal	ETM-I	0,59	0,73
11	TM-D	Em-D	ETM-D	-0,91	-0,80
12	TM-I	Em-I	ETM-I	0,59	0,33
13	TM-D	Normal	ETM-D	-0,97	-0,29
14	Bi T I>D	Normal	ETM-I	0,98	1
15	TM-I	QAC	ETM- D	-0,42	-0,27
16	TM-Bi I>D	Normal	ETM-I	Crisis	Crisis
17	TM-I	Normal	ETM-D	-0,69	-0,46
18	TM-I	Normal	ETM-D	-0,34	-1
19	TM-I	Em-I	ETM-I	1	1
20	TM-I	Em-I	ETM-I	1	1
21	TM-I	Em-I	ETM-I	1	1
22	TM-I	Em-I	ETM-I	0,03	0,42
23	TM-I	Atrofia hemisferio I	ETM+lat-I	0,77	1
24	TM-D	Em-D	ETM-D	-1	-1
25	TM-I	Em-I	ETM-I	0,47	1
26	TM-D	Em-D	ETM-I	0,76	1
27	TM-Bi D>I	Em-D	ETM-D	-1	-1
28	TM-I	Em-I	ETM-I	0,65	1
29	TM-Bi I>D	Normal	Generalizada	0,85	1
30	TM-I	Normal	ETM-I	0,92	1

TM: temporal mesial. Bi-TM: ambas zonas temporales. Em: esclerosis mesial, I: izquierda, D: derecha, Bi: bilateral. ETM: epilepsia temporal mesial. lat: lateral. HV: hemangioma de ventrículo. QAC: quiste aracnoideo cerebeloso. QPS: quiste paraselar.

El análisis del grado de correlación entre los coeficientes de lateralización para la región mesial y la región lateral se muestran en la figura 23. Puede observarse como

hay una importante sintonía en el *cl* obtenido para las regiones mesial y lateral, a pesar de que no siempre se observa el incremento de la actividad irritativa en la región lateral.

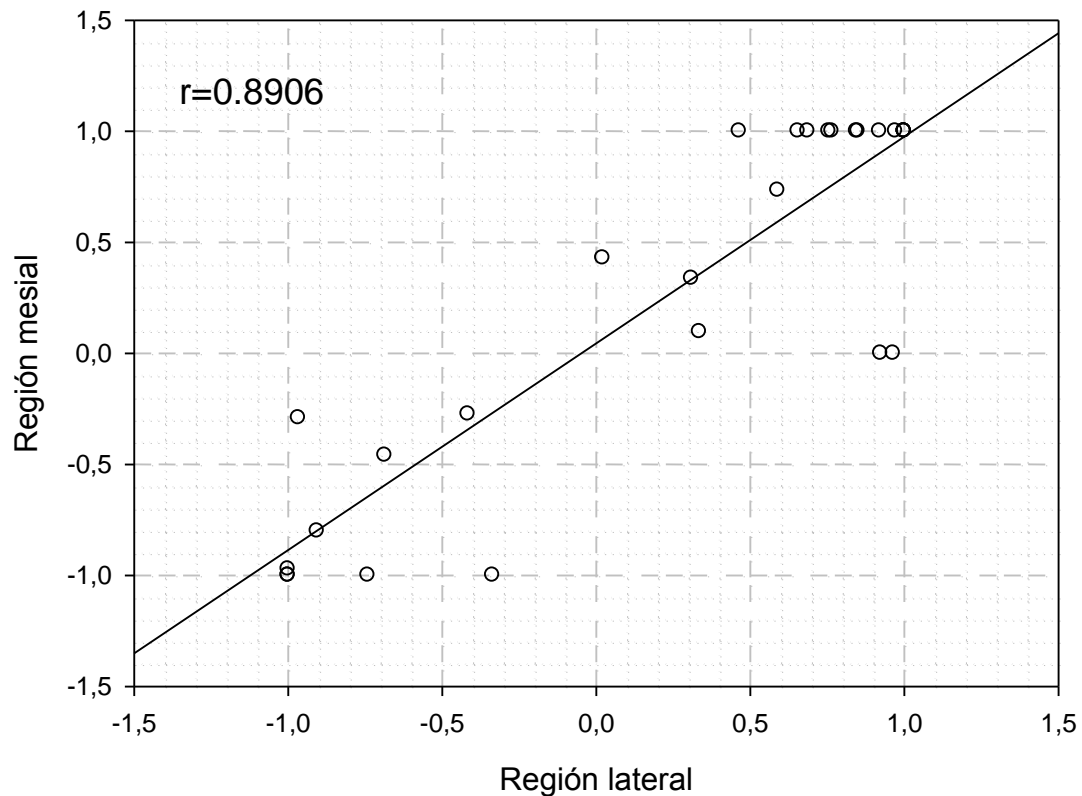


Figura 23. Correlación entre los coeficientes de lateralización en la región mesial y lateral.

En la figura 23 se puede observar como en ningún caso el *cl* es “0”, es decir que no lateraliza. Aunque existen algunos paciente en que el coeficiente de lateralización es muy bajo (incluso menor de 0,5) sobre todo en la región lateral, en la mayoría de los casos en la región mesial tiene una lateralización buena, cercana a +1 (derecha) o -1 (izquierda), es decir que el incremento de puntas ocurre prácticamente solo en la zona epileptógena.

Los resultados obtenidos, muestran que el Eto permite identificar la región de comienzo ictal con facilidad en cada paciente.

Cambios en la perfusión cerebral inducidos por el etomidato

Para ver si el aumento de la actividad epileptógena producida por Eto se acompañaba de cambios en la perfusión cerebral, en algunos pacientes (N=13)

realizamos un SPECT cerebral tras la administración de Eto y lo comparamos con el SPECT basal, para obtener así el Δ (ver apartado 1.3 del capítulo III).

La administración de etomidato ha dado lugar a un incremento global del FSC en todos los pacientes estudiados, lo que se indica por la obtención de valores positivos en todas las regiones para la variable Δ , (gráfico 14-A-B), excepto en el caso de la corteza temporal lateral y el lóbulo occipital del hemisferio epileptógeno, en que $\Delta < 0$. Este cambio no resultó significativo.

Considerando conjuntamente ambos hemisferios, hemos observado que el mayor incremento en el FSC se ha dado en la cola del hipocampo ($5,23 \pm 1,63\%$), aunque, como veremos a continuación, en esta área, fundamentalmente, a expensas de la región no epileptógena, seguido de el tálamo ($4,54 \pm 1,49$) epileptógeno.

La comparación de los datos de la perfusión en las distintas áreas delimitadas, entre el hemisferio con la zona epileptógena y el contralateral, muestran la ausencia de diferencias en las siguientes áreas de interés: corteza frontal, corteza parietal, corteza temporal, corteza temporo lateral, corteza occipital, núcleo del caudado, núcleo del putamen, tálamo, amígdala y cabeza del hipocampo. Sin embargo, en la región correspondiente a la cola del hipocampo, se observó un incremento significativo ($p = 0,046$; test t de Student) en la región no epileptógena con respecto a la región epileptógena (Figura 24-B). En ambos hemisferios se observó incremento en el FSC inducido por el Eto, aunque, en el hemisferio no epileptógeno, este incremento fue mayor (Figura 24-A).

Este efecto resulta sorprendente considerando la importante activación de la región temporal mesial por el etomidato (figura 17 y 22), esperaríamos encontrar, asociado con el incremento de actividad bioeléctrica, un incremento en la perfusión cerebral.

Estos resultados parecen sugerir unos cambios bilaterales en el flujo sanguíneo cerebral, caracterizado por un incremento en la perfusión de los ganglios basales y la corteza parietal y un patrón específico relacionado con la actividad epiléptica en la región temporal mesial posterior.

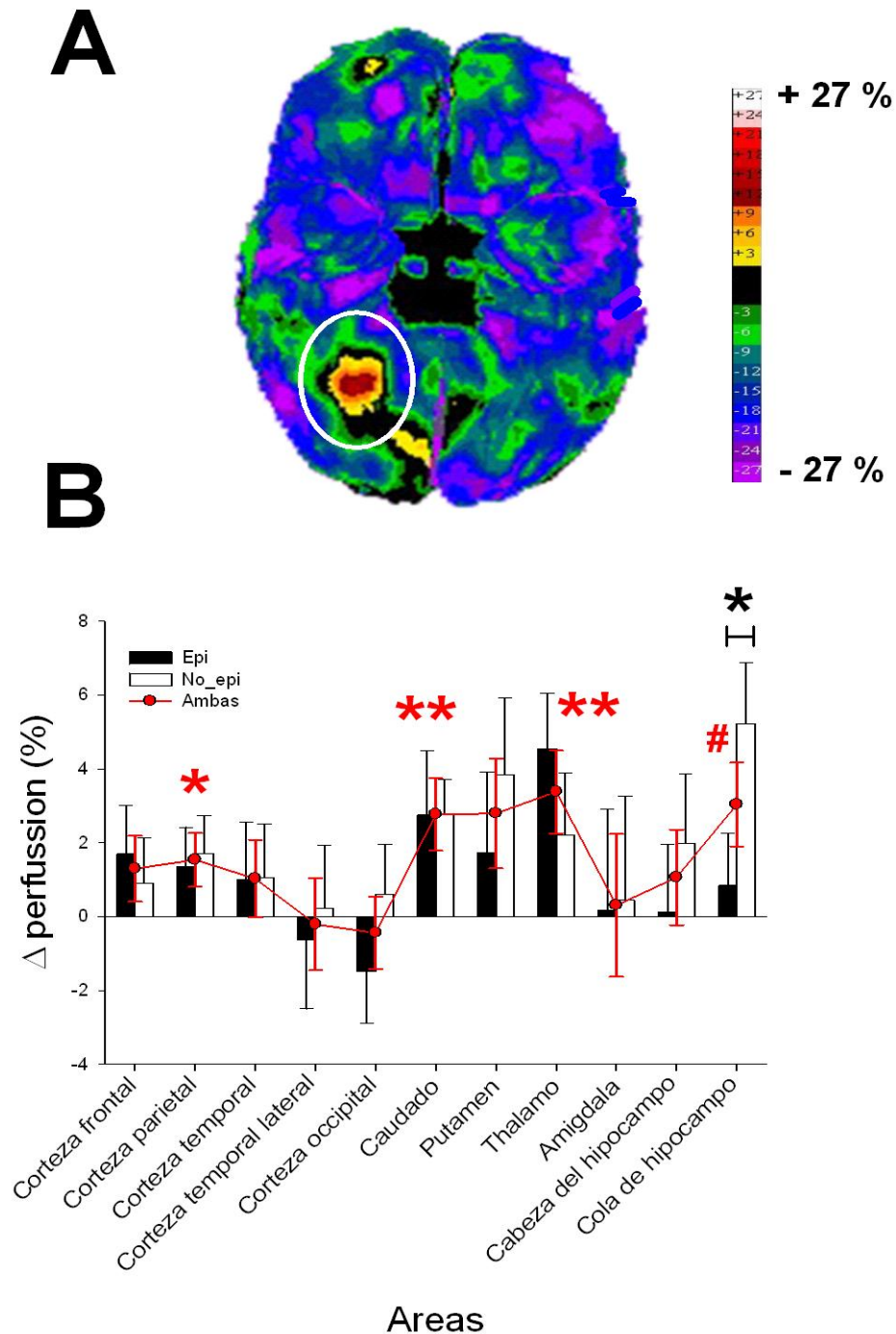


Figura 24. Efectos del Eto sobre la perfusión cerebral local determinada mediante SPECT. A: Vista ventral de un estudio de SPECT cerebral en un paciente diagnosticado de ETM izquierda, la región seleccionada muestra la diferencia (Δ) obtenida entre el SPECT basal y SPECT con Eto, en esa región se observa un incremento del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en el hemisferio contralateral a la región epileptógena (temporal mesial derecha). B. Este gráfico resume los resultados de los cambios del FSC en las diferentes regiones estudiadas. Las regiones correspondientes al hemisferio epileptógeno se muestran en negro, mientras que en blanco se muestran las correspondientes al hemisferio no epileptógeno. El asterisco negro corresponde a la comparación entre esa zona del hemisferio epileptógeno y el lado contralateral: * $P < 0,05$ para el test de Student pareado ($n = 15$ pares). Los símbolos rojos * $p < 0,05$ y ** $P < 0,01$ para el test z-score y # $p < 0,05$ para el Mann-Whitney rank sum test ($n = 30$). Publicado en *Epilepsia* por Pastor et al., 2010. $N = 13$ pacientes.

Además de estos hallazgos, una de las pacientes (mujer) que sufrió una crisis durante la perfusión del Eto, fue estudiada con SPECT (ver Pastor et al., 2008-b). Se observó una intensa hiperperfusión en la región mesial posterior derecha y en la corteza temporal lateral derecha (ver figura 26). Esta región encaja bien con los EFO #1-3 los cuales están involucrados en el origen de dicha crisis (Figura 25) y también con el origen de las crisis espontáneas del paciente, según los resultados del v-EEG.). Al comparar estos hallazgos con el SPECT interictal, realizado después de las 24 horas (período libre de crisis), no se observaron cambios en la perfusión cerebral durante la crisis inducida por Eto en otras regiones.

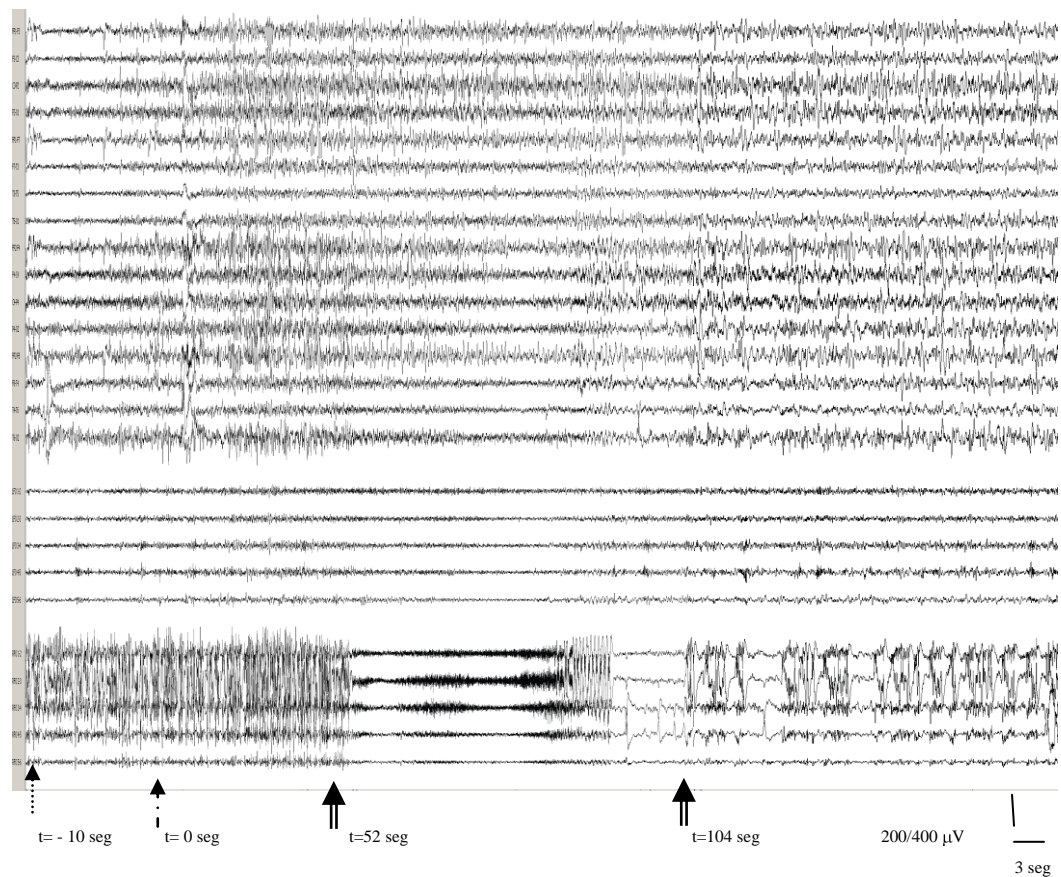


Figura 25. Registro v-EEG durante la administración de Eto de una paciente que tiene crisis durante la administración del fármaco. La flecha discontinua indica el momento de la administración del radiotrazador HmPAO-Tc99. Las flechas gruesas indican el inicio y el fin de la crisis. (Publicado en Epilepsia, Pastor et al., 2008).

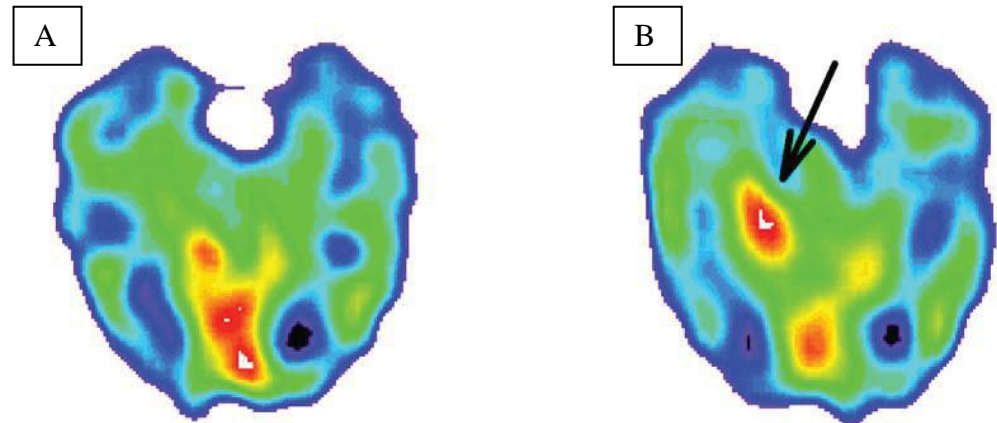


Figura 26. Registro del SPECT cerebral de esa misma paciente en situación basal (A) y posterior a la administración de Eto (B). (Publicado en *Epilepsia*, Pastor et al 2008-b).

Esta imagen del SPECT muestra los cambios en la perfusión cerebral en la paciente con crisis inducida por Eto. Es claro el incremento en el FSC en la región epileptógena (temporal mesial derecha) que es la zona donde se registra la crisis en el v-EEG (figura 25).

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN

Datos epidemiológicos, evaluación pre-quirúrgica y resultados quirúrgicos

La prueba con etomidato se realizó en pacientes jóvenes, como la mayoría de los adultos tratados en unidades de cirugía de epilepsia (Engel, 1987; Guldvog et al., 1991 a y b; Engel et al, 1993; Mathern et al., 1995; Vickrey et al., 1995). No se encontraron diferencias significativas con respecto al sexo.

En cuanto a la frecuencia de las crisis antes de la cirugía (figura 10), podemos ver que la mayoría de los candidatos a cirugía de la epilepsia presentan crisis con una frecuencia semanal, que es la frecuencia de crisis más característica en la ELT (Williamson y Engel, 1997).

El número medio de días de ingreso fue de 5 días, la prueba no prolongó el ingreso prequirúrgico de estos pacientes, ya que este es el promedio de días que los enfermos se encuentra ingresados en la unidad de v-EEG desde que se practica la cirugía de epilepsia en nuestro centro (Sola et al., 2005). No sólo eso, sino, que de protocolizarse el uso del Eto, y así disponer de un activador farmacológico de las DEI para definir la zona epileptógena, se podrá disminuir el número de días de ingreso hospitalario, ya que no habría que esperar que el paciente tuviera crisis espontáneas para llegar a un diagnóstico preciso con el v-EEG; con la consiguiente repercusión económica que ello traería. Sin embargo, esta posibilidad aún requiere más estudios para poder ser habitual en la práctica clínica.

En los pacientes con ETM la concordancia entre la RM y el v-EEG interictal está asociado a buenos resultados quirúrgicos (Lüders et al., 2008). En nuestra serie sólo en el 53% de los casos coincide los hallazgos del v-EEG con la RM; mientras que en el 97% de los enfermos coinciden los hallazgos de lateralización del v-EEG con Eto con la zona epileptógena (actividad interictal e ictal) definida mediante v-EEG (sin Eto). La decisión quirúrgica está basada en estos hallazgos y se ha obtenido un 93% de Engel I.

El número de pacientes sometidos al estudio de v-EEG con Eto (N=30) supera claramente los otros trabajos publicados anteriormente al respecto; (Gancher et al., 1984; Ebrahim y Lüders; 1986) cuyos estudios incluyen menor número de pacientes con ELT. Recientemente hemos publicado un trabajo con los datos preliminares de los efectos del Eto sobre el EEG que incluía 21 pacientes (Pastor et al., 2010).

Las variables individuales de cada paciente, como la edad, el sexo, la edad de inicio de las crisis, la duración del desorden epiléptico, la historia de la medicación, localización y a características clínicas de la epilepsia todo ello contribuye a que cada caso clínico sea único. Sin embargo y a pesar de todo ello, los resultados quirúrgicos han sido satisfactorios con un 93% de Engel I en la revisión del primer año, es decir casi todos los pacientes operados han quedado libre de crisis incapacitantes.

Efectos secundarios inducidos por el etomidato

Es muy importante que los efectos colaterales producidos por un fármaco sean bien tolerados por el paciente, hemos demostrado que esto exactamente es lo que ocurre en el caso del etomidato. Los principales efectos secundarios observados son las mioclonías y el dolor local moderado.

Las mioclonías que aparecen posteriores a la perfusión de etomidato han sido descritas previamente (Vanlersberghe y Camu, 2008); sin embargo estas, no están relacionadas con actividad epileptiforme en el registro de *scalp*, se ha propuesto un origen medular para estos eventos (Ghoneim y Yamada, 1977; Laughling y Newberg, 1985). En nuestros pacientes las mioclonías son de baja amplitud y afectan solo a músculos distales pequeños; solo uno de los pacientes se produjeron movimientos mioclónicos intensos.

Otros efectos secundarios observados (el dolor, la reacción paradójica euforizante) fueron adecuadamente monitorizados con el v-EEG, y no se observaron modificaciones en el trazado en relación con dichos eventos. Es, por tanto de gran importancia tener una información en tiempo real de la actividad bioeléctrica cerebral, no sólo para identificar la actividad irritativa o la presencia de crisis comiciales, sino también para poder interpretar adecuadamente la reacción cerebral del paciente. Esta capacidad de monitorización, por tanto, dota de gran seguridad al conjunto de la prueba.

La probabilidad de crisis después de la perfusión de etomidato es de 0,06. Este número no es muy elevado puesto que la prueba se realiza en pacientes epilépticos. Solo se registraron dos crisis. El etomidato induce a la aparición de crisis en ambos pacientes en la misma zona que sus crisis espontáneas registradas con v-EEG (Pastor et al., 2010).

Tenemos entonces menor número de complicaciones que las descritas con otros fármacos activadores del EEG (tiopental, opiáceos, clonidina y metohexital). Con este procedimientos además, existe menos riesgos a la hora de tomar decisiones ya que forma parte de la evaluación pre-quirúrgica; permitiendo que el cirujano tenga previamente definida la zona que va a resear, evitando así las improvisaciones intraoperatorias.

Seguridad de la prueba: v-EEG con etomidato.

El Eto es un hipnótico muy seguro (Gooding et al., 1979; Vanlersberghe y Camu, 2008). Otro factor importante para elegir este fármaco es la breve duración de su efecto, ya que en pocos minutos el paciente está completamente recuperado. El Eto debe ser administrado por un anestesista experto y el paciente debe estar monitorizado.

Hay estudios que afirman que la dosis de Eto necesaria para inducir una actividad lenta en el EEG disminuye significativamente con el aumento de la edad (Arden et al, 1986). La dosis administrada de Eto fue la misma en todos los pacientes (0,1 mg/kg), se trata de una dosis inferior a la recomendada para anestesia en pacientes jóvenes. Esto podría explicar el diferente comportamiento de los pacientes respecto al sueño o, incluso la presencia de efectos secundarios. Además de estos cambios, sería interesante comprobar si la utilización de dosis ajustadas por la edad, modifican los resultados con respecto a la frecuencia de DEI, cinética o perfusión cerebral.

En lo que respecta a los electrodos de foramen oval, la situación anatómica de los EFO resulta idónea para la correcta localización de la zona epileptógena en casos de ETM. Si bien se trata de una técnica diagnóstica invasiva, no se han producido complicaciones irreversibles o severas producidas por los EFO en los 30 casos estudiados.

Efectos cardiovasculares:

No se han producido cambios hemodinámicos importantes atribuibles a la perfusión de Eto (Figura 13), la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, la tensión arterial y saturación arterial de oxígeno permanecen estables durante toda la prueba.

Aunque se ha descrito que el Eto produce taquicardia y aumento de la tensión arterial; en nuestros pacientes no hemos observado tales efectos (Arden et al., 1986).

Este aspecto debe resaltarse adecuadamente, porque la seguridad cardiovascular es especialmente importante para poder utilizar esta prueba en un amplio rango de pacientes.

Activación del EEG:

En el presente trabajo se ha observado que el Eto da lugar a una respuesta específica y constante sobre la actividad bioeléctrica cerebral. Hemos demostrado como sobre la actividad de *scalp*, el Eto produce una respuesta estereotipada. Nuestros hallazgos obtenidos del EEG de *scalp* coinciden con los descritos por otros autores (Meinck et al., 1980; Doenicke et al., 1982, Gancher et al., 1984; Arden et al., 1986) después de un corto período de latencia (10-39 segundos) el Eto produce una fase de activación breve (6-10 segundos), donde aumenta la frecuencia y la amplitud de la actividad del EEG (que podría ser análogo a lo que ocurre en la fase 1 de anestesia de Arden et al., 1986), seguido de una actividad delta generalizada de gran amplitud y baja frecuencia (fase 2 de anestesia), y ondas de gran amplitud (fase 3 de anestesia) sobre esta actividad se superponen puntas y ondas lentas de alto voltaje sobre todo en la región mesial. En los trabajos previos, los hallazgos sobre el *scalp* se hicieron en voluntarios no epilépticos. Sin embargo, en este trabajo, los pacientes son epilépticos. A pesar de ello, el tipo de respuesta es similar, lo que sugiere que se trata de una respuesta mediada por estructuras cerebrales no afectadas por la patología. El incremento en el FSC en la región talámica (ver más abajo) puede estar relacionado con la presencia de actividad delta generalizada en *scalp*. El sueño delta, cuyas manifestaciones bioeléctricas son muy similares a las observadas en *scalp* tras la inyección de Eto, está mediado por la interacción tálamo-córtico-talámica y es el GABA, uno de los principales sistemas neurotransmisores involucrados junto con la acetilcolina. Por tanto, no es de extrañar el incremento en el FSC de ambas regiones talámicas (Herrera-Peco et al., 2009).

Los cambios en el EEG de *scalp* desaparecen aproximadamente a los 10 de iniciar la perfusión del fármaco (ver figura 21), mientras que con anestésicos como el propofol

se han observado cambios en el EEG de superficie hasta por 4 horas (San Juan et al., 2010).

Actividad epileptiforme del EEG inducida por Eto:

La aplicación de Eto aumenta la actividad irritativa de modo específico en la región epileptógena. Tras la administración del Eto aumentó el número de DEI en todos los pacientes epilépticos incluidos en este estudio. Comparado con la actividad interictal basal de este grupo de pacientes epilépticos, el Eto aumenta significativamente el número de puntas y permite la identificación de la zona epileptógena (Pastor et al., 2010).

La vía exacta por medio de la cual el Eto activa la zona irritativa no ha sido completamente dilucidada. Sin embargo existe evidencia, no siempre complementaria, que podría explicar este efecto. En primer lugar, el Eto tiene su sitio de acción en la subunidad $\beta 3$ del receptor GABA A (Vanlersberghe et al., 2008 y Bonin et al., 2008), esta interacción facilitará la unión del GABA a su receptor, incrementando las corrientes de entrada de cloro, que producirán una hiperpolarización celular (Belelli, 1997). Si esta situación ocurre en una subpoblación de interneuronas GABAérgicas que controla la inhibición ejercida por otra subpoblación de interneuronas GABAérgicas sobre una población de neuronas piramidales excitadoras, puede facilitar una situación pro-epileptógena (Voss et al., 2008). Otra posibilidad sería la transformación de la acción inhibitoria del GABA en una acción excitatoria. Esta posibilidad se ha demostrado en rodajas de pacientes intervenidos por epilepsia del lóbulo temporal, y tiene su fundamento en la inversión del gradiente de Cl^- (Cohen et al., 2002). De este modo, el Eto incrementaría la potencia del GABA; sin embargo, en estas regiones, en lugar de hiperpolarizar, el GABA actuaría despolarizando y, por tanto, incrementando la actividad irritativa. Por último, como tercera posibilidad, el Eto también actuaría disminuyendo la actividad de los transportadores de glutamato (EAAT, del inglés excitatory aminoacid transporter). En concreto, se ha observado que esta disminución de la actividad de recaptación se da en los EAAT del tipo 1 y 2, que se encuentran en los astrocitos (Huang, 2004; R ath, 2008). La presencia de Eto en concentraciones clínicas produce una disminución en la capacidad de recaptación de estos EAAT hasta del 40%

(Räth, 2008). Una de las funciones que realizan los astrocitos consiste en la recaptación de glutamato (Herrera-Peco, 2008), y la disminución de esta actividad permitirá un aumento de la permanencia del glutamato en la hendidura sináptica, lo que permite incrementar la hiperexcitabilidad neuronal.

Otra explicación propuesta es que puede existir una expresión diferente de la subunidad β_2 del receptor GABA_A en los pacientes epilépticos. Se ha demostrado que una excesiva activación de la subunidad β_2 de los receptores GABA_A a nivel de las interneuronas (Bacci et al., 2005), causa desinhibición de la actividad cortical y produce crisis.

Finalmente se ha visto en cultivos de astrocitos, que el Eto puede inhibir la captación de glutamato, incrementando las concentraciones de esta sustancia a nivel extracelular. El glutamato puede extenderse más allá de la hendidura sináptica, activando receptores extrasinápticos, e incrementando por esta vía la actividad irritativa (Räth et al., 2008; Herrera-Peco et al., 2009).

Especificidad y Cinética de la actividad inducida por el etomidato

Como hemos mostrado anteriormente mediante los datos crudos y con el cálculo del equivalente de la primera derivada; la actividad irritativa inducida por el Eto, aparece casi exclusivamente en las zonas donde se recogen DEI espontáneas; es decir, el Eto es específico para aumentar las DEI en la zona epileptógena.

Pudimos observar en la figura 22 que las DEI aumentan en la zona mesial y lateral epileptógena, pero el incremento es mayor en la región mesial; mientras que en las regiones contra-laterales prácticamente no aumentan las DEI después de la perfusión de Eto. El efecto máximo ocurre a los 3 minutos después de la inyección. La duración del sueño es de 2-3 minutos. La vida media del Eto es 1 minuto y se correlaciona bien con la corta actividad hipnótica de esta droga (Arden et al., 1986).

Pero no solo el incremento en la frecuencia de las puntas fue mayor, también se puede observar en el gráfico 5 el incremento del equivalente de la primera derivada para series discretas. Los altos valores obtenidos en las zonas mesial y lateral

epileptógena indican una mayor rapidez en la cinética de estas regiones. Esto convierte al Eto en un método específico para identificar esta región. De la misma manera la lateralización de la zona epileptógena ha sido probada contundentemente.

Lateralización por medio del Eto de la zona de inicio ictal

La actividad que induce el Eo en el *scalp* y en los EFO permite identificar generalmente mediante inspección visual la región lateralizada por el ETO (gráficos 9 y 10). Sin embargo hemos demostrado mediante el cálculo del coeficiente de lateralización que el Eto lateraliza la zona de inicio ictal correctamente en 29/ 30 pacientes (tabla 9). Identifica de manera precisa el lóbulo temporal afectado en todos menos en 1 paciente. Además existe una buena correlación entre el coeficiente de lateralización en la región lateral y mesial, es decir no se han observado resultados contradictorios al calcular el *Cl* en las regiones lateral y mesial.

Por otro lado, el paciente en que se observó un error en la lateralización presentaba un tumor en la región temporal mesial. Esto implica que los procesos fisiopatológicos implicados en este tipo de epilepsia no son superponibles a los procesos responsables de la ETM por esclerosis mesial o idiopática (Pastor et al., 2006). Se necesitan más estudios para clarificar este aspecto y comprobar si el Eto es capaz de identificar la región epileptógena en pacientes con tumores, cavernomas, malformaciones o trastornos corticales de la migración neuronal.

Cambios en la perfusión cerebral inducidos por el Eto: SPECT cerebral y Eto.

Hemos demostrado que el SPECT interictal con Eto es útil en la localización del foco epiléptico. En general, este hallazgo contradice la opinión general, que acepta como prueba sensible exclusivamente el SPECT ictal (Newton et al., 1992-b, 1995; Henry et al., 2000), impracticable en nuestro ámbito por las imitaciones de personal, y además precisa de la provocación de crisis, lo cual no garantiza que la actividad comicial inducida se desarrolle de igual forma que las crisis espontáneas.

El aumento de captación del radiotrazador durante la SPECT ictal se ha atribuido a un incremento en la perfusión local, por el incremento del metabolismo como consecuencia del aumento en la actividad sináptica local (Herrera-Peco et al., 2009).

Por tanto, esperábamos que el incremento de la actividad irritativa en la región epileptógena fuera asociado con un incremento del FSC. Sin embargo, para nuestra sorpresa, no ha sido esto lo que hemos observado.

El incremento en el FSC en la región talámica puede estar relacionado con la presencia de actividad delta generalizada en scalp. El sueño delta, cuyas manifestaciones bioeléctricas son muy similares a las observadas en *scalp* tras la inyección de Eto, está mediado por la interacción tálamo-córtico-talámica, y es el GABA uno de los principales sistemas neurotransmisores involucrados (Gottesmann, 2002), junto con la acetilcolina (Rechtschaffen, 2000). Por tanto, no es de extrañar el incremento en el FSC de ambas regiones talámicas.

Por lo que respecta al menor incremento del FSC en la región posterior del hipocampo, en comparación con la región contralateral, una explicación plausible hay que buscarla en la red vascular del hipocampo. Numerosos autores han descrito la relación existente, en los pacientes con ELT, entre la esclerosis del hipocampo y alteraciones en la red vascular de esa zona (Eid et al., 2005; Seiffert et al., 2004). Recientemente, se ha descrito la existencia de una reducción significativa, en la zona esclerótica del hipocampo, del número de vasos sanguíneos. Esta reducción es más significativa en la zona correspondiente a CA1 y CA2, y, sin embargo, las zonas correspondientes a giro dentado, CA3/CA4 y subiculum presentaban una reducción menor (Kastanauskaite et al., 2009). Es razonable pensar que las regiones donde exista una pérdida (relativa o absoluta) de la vascularización local no tendrán la reserva funcional necesaria como para aumentar el FSC durante la activación con Eto. Por tanto, serían precisamente aquellas regiones funcionalmente normales (hemisferio no epileptógeno) las que tendrían capacidad para responder con un marcado aumento de la perfusión ante situaciones de demanda metabólica o farmacológica, como es el caso del Eto (Herrera-Peco et al., 2009).

Por tanto, hemos demostrado que la activación con Eto en pacientes con ETM identifica correctamente y con una gran seguridad para el paciente, la región

epileptógena. Sin embargo, no sólo la actividad bioeléctrica registrada mediante EFO, sino también el FSC se ven modificados de una manera específica, lo que implica la posibilidad de monitorizar la respuesta mediante una prueba no invasiva. En conjunto, esto supone, sin duda, una poderosa herramienta para lograr una identificación precisa de la ZE, de pacientes evaluados para cirugía de ELT.

En cualquier caso, aún muchas las preguntas que quedan por resolver acerca de la acción real del Eto en pacientes epilépticos, lo cierto es que estos resultados muestran la capacidad de dicho fármaco para diferenciar, de manera fiable y con mínimos efectos secundarios, entre las regiones epileptógena y no epileptógena en pacientes estudiados para intervención quirúrgica por epilepsia temporal mesial farmacorresistente, lo que abre nuevas perspectivas en la valoración preoperatoria de estos pacientes.

CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El etomidato es una droga segura, que a las dosis utilizadas en este trabajo, no produce modificaciones cardiovasculares significativas que pongan en riesgo la seguridad de los pacientes. Esto permite realizar el estudio a un gran rango de pacientes, incluidos aquellos con cardiopatía.

2. La administración de etomidato produce efectos secundarios de muy escasa relevancia, siendo el más importante la aparición de mioclonías predominantemente distales, que no se relacionan con cambios en el EEG.

3. La administración de etomidato aumenta la frecuencia de las descargas epileptógenas interictales en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Este incremento es mayor en las regiones temporales mesiales que en las temporales laterales. La presencia de las descargas epileptógenas interictales se observa únicamente en aquellas regiones donde éstas aparecen condiciones basales.

4. La administración de etomidato lateraliza con un 97% de eficacia la zona de inicio ictal en este grupo de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

5. En virtud de sus cinéticas diferentes, el etomidato es capaz de diferenciar la zona irritativa y la zona de inicio ictal.

6. El estudio mediante SPECT durante la activación con etomidato da lugar a un incremento global del FSC. En particular, se observa un incremento del FSC en la zona temporal posterior de la región no epileptógena.

7. La incidencia de crisis es 6% pero las crisis solo aparecen en la zona epileptógena, aunque no es el efecto buscado directamente, confirma la identificación de la zona epileptógena.

8. Por tanto, la administración de etomidato es una técnica segura, fiable y potencialmente útil para ayudar al diagnóstico de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, durante la evaluación prequirúrgica.

CAPÍTULO VIII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams R, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*. McGraw-Hill, 6ª ed, 1997: 313-343.
2. Arden JR, Holley FO, Stanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. *Anesthesiology* 1986; 65(1):19-27.
3. Arnedo M, Espinosa M, Ruiz R, Sánchez-Alvarez JC. Neuropsychological intervention in patients with epilepsy. *Rev Neurol* 2006; 10(43) Suppl 1:S83-8.
4. Avoli M, Olivier A. Electrophysiological properties and synaptic responses in the deep layers of the human epileptogenic neocortex in vitro. *J Neurophysiol* 1989; 61(3):589-606.
5. Avoli M, Louvel J, Pumain R y Köhling R. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Progress in Neurobiology*; 2005, 77 (3):166-200.
6. Avoli M, Biagini G, de Curtis M. Do interictal spikes sustain seizures and epileptogenesis? *Epilepsy Curr* 2006; 6(6):203-7.
7. Babb TL, Brown WJ. Pathological findings in epilepsy. En: *Engel J Jr*, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press 1987; 511–540.
8. Barba C, Daniela Di Giuda, Domenico Policicchio, Isabella Bruno, Fabio Papacci. Correlation between Provoked Ictal SPECT and Depth Recordings in Adult Drug-Resistant Epilepsy Patients. *Epilepsia* 2007; 48(2):278–285.
9. Bayley PJ, O'Reilly RC, Curran T, Squire LR. New semantic learning in patients with large medial temporal lobe lesions. *Hippocampus* 2008; 18(6):575-83.
10. Belelli D, Lambert JJ, Peters JA, Wafford K, Whiting PJ. The interaction of the general anesthetic etomidate with the γ -aminobutyric acid type A receptor is influenced by a single amino acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11031-6.
11. Benini R y M Avoli. Rat subicular networks gate hippocampal output activity in an in vitro model of limbic seizures. *J Physiol* 2005; 566(3):885–900.
12. Berkovic SF, Newton M, Rowe C. Localization of epileptic foci using SPECT. In: Lüders HO, ed. *Epilepsy Surgery* 1992: 251–256.

13. Bohme I y Luddens H. The inhibitory circuitry as target of antiepileptic's drugs. *Current Medicinal Chemistry* 2001; 8: 1257-1274.
14. Boon PA, Williamson PD. Presurgical evaluation of patients with intractable partial seizures, indications and evaluation techniques for resective surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 1989; 91:3-11.
15. Brinkmann BH, O'Brien TJ, Webster DB, Mullan BP, Robins PD, Robb RA. Voxel significance mapping using local image variances in subtraction ictal SPET. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 545-551.
16. Brunton L, Lazo J, Parker K. En Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica Farmacología básica 2006. Mcgraw-Hill Interamericana: 11ª Edición: 458-60.
17. Cascino GD, Boon PAJM, Fish DR. Surgically remediable lesional syndromes. En: Engel J Jr (ed.): *Surgical Treatment of the Epilepsies* 1993, 2nd ed. New York. Raven Press: 77-86.
18. Cascino G, Buchhalter J, Mullan B y So E. Ictal SPECT in the definition of seizure Honest zone. *Presurgical assessment of epilepsies with clinical neurophysiology and functional imaging*, 2004; Capítulo 2.1.
19. Cohen I, Navarro V, Clemenceau S, Baulac M, Miles R. On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro. *Science*, 2002; 298: 1418-21.
20. Cohen I, Navarro V, Duigou Le C, Miles R. Mesial temporal lobe epilepsy: A pathological replay of developmental mechanisms? *Biology of the Cell*, 2003; 95.
21. De Felipe J. Chandelier cells and epilepsy. *Brain*, 1999; 122:1807-1822.
22. Dichter MA. Epilepsias y trastornos convulsivos. En: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 1994, Interamericana-McGraW-Hill, 13ª ed: 2558-70.
23. Diehl B, Lüders H. Temporal lobe epilepsy: when are invasive recordings needed? *Epilepsia*, 2000; 41 Suppl 3:S61-74.
24. Ebersole JS, Eliashiv SD, Smith JR, Squires KC. Applications of magnetic source imaging in evaluation of candidates for epilepsy surgery. *Neuroimaging Clin N Am*, 1995; 5:1-22
25. Eid T, Lee TS, Thomas MJ, Amiry-Moghaddam M, Bjørnsen LP, Spencer DD, et al. Loss of perivascular aquaporin 4 may underlie deficient water and K+

- homeostasis in the human epileptogenic hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005; 102: 1193-8.
26. Engel J Jr. Approaches to localization of the epileptogenic lesion. En: Engel JJr (ed.). *Surgical Treatment of Epilepsies*. Raven Press, New York, 1987 A: 75-95.
 27. Engel J Jr. Diagnostic evaluation. En: *Seizures and Epilepsy*. Philadelphia: FA Davis; 1989; 303–339.
 28. Engel J Jr, Shewmon DA. Who should be considered a surgical candidate? En: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York, 1993: Raven Press:23–34.
 29. Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 1996, 26: 141-150.
 30. Engel Jr y Pedley T. *Epilepsy. A comprehensive textbook*, 1997. Volume 1. Capítulo 49: 557-566.
 31. Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia*, 2003; 44: 741–51.
 32. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*, 2008. Masson; 5 edición; 19-50: 503-505.
 33. Gastaut H. *Dictionary of epilepsy*. 1973.
 34. Gancher S, Laxer K, Krieger W. Activation of epileptogenic activity by etomidate. *Anesthesiology*, 1984; 61: 616-618.
 35. Gloor P, Olivier A, Quesney LF, Andermann F, Horowitz S. The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 1982; 12:129–144.
 36. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience* 2002; 111:231-9.
 37. Guyton A. *Tratado de fisiología medica*, 2006, 11 Edición Universidad de Misisipi.
 38. Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjornaes H. Surgical versus medical treatment for epilepsy. I. Outcome related to social areas. *Epilepsia* 1991-a; 32(3):477-486.
 39. Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjornaes H. Surgical versus medical treatment of epilepsy. II. Outcome related to survival, seizures, and neurologic deficit. *Epilepsia* 1991-b; 32(4):375-388.

40. Herrera-Peco I, Sola RG, Osejo V, Wix-Ramos R, Pastor J. Participación de los astrocitos activados mediante albúmina en la epileptogénesis. *Rev Neurol*, 2008; 47 (11): 582-587.
41. Herrera-Peco I, Wix R, Domínguez-Gadea L, Meilán ML, Martínez Chacón JL, De Dios E, Sola RG, Pastor J. What changes in brain perfusión induced by etomidate suggest about epilepsy in human patients? *Epilepsy Res. and Treatment*, 2010; ID 654265: 7 Doi:10.1155/2010/654265.
42. Hinterkeuser S, Schröder W, Hager G, Seifert G, Blümcke I, Elger CE, Schramm J, Steinhäuser C. Astrocytes in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy display changes in potassium conductances. *Eur J Neurosci*, 2000, 12(6):2087-96.
43. Ho SS, Newton MR, McIntosh AM, Kalnins RM, Fabinyi GC, Brazenor GA, McKay WJ, Bladin PF, Berkovic SF. Perfusion patterns during temporal lobe seizures: relationship to surgical outcome. *Brain*, 1997, 120 (Pt 11):1921-8.
44. Ivens S, Kaufer D, Flores LP, Bechmann I, Zumsteg D, Tomkins O, et al. TGF- β receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. *Brain*, 2007; 130: 535-47.
45. Kastanauskaite A, Alonso-Nanclares L, Blázquez-Llorca L, Sola RG, De Felipe J. Alterations of the microvascular network in the sclerotic hippocampus from epileptic patients. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009; 68: 939-50.
46. Kazemi NJ, Worrell GA, Stead SM, Brinkmann BH, Mullan BP, O'Brien TJ, So EL. Ictal SPECT statistical parametric mapping in temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology*, 2010; 5; 74(1):70-6.
47. Kilpatrick C, Cook M, Kaye A, Murphy M, Matkovic Z. Non.invasive investigation successfully select patients for temporal lobe surgery. *J Neurol Neurosurgery Psychiatric*; 1997; 63:327-333.
48. Kirchberger K, Schmitt H, Hummel C, Peinemann A, Pauli E, Kettenmann B, Stefan H. Clonidine and methohexital-induced epileptic magnetoencephalographic discharges in patients with focal epilepsies. *Epilepsia*, 1998; 39(8):841-9.

49. Kofke WA,; Dasheiff RM,; Dong ML, , et al. Anaesthetic care during thipental test to evaluate epileptic patients for surgical therapy. *J Neurosurg Anaesthesiol.* 1993; 5: 164–70.
50. Köhling R, Vreugdenhil M, Bracci E, Jefferys JG. Ictal epileptiform activity is facilitated by hippocampal GABAA receptor-mediated oscillations. *J Neurosci,* 2000;15;20(18):6820-9.
51. Köhling R, Avoli M. Methodological approaches to exploring epileptic disorders in the human brain in vitro. *Journal of Neuroscience Methods,* 2006; 155: 1–19.
52. Laughlin TP, Newberg LA. Prolonged myoclonus after etomidate anesthesia. *Anesth Analg;* 1985; 64(1):80-2.
53. Louvel J, Papatheodoropoulos C, Siniscalchi A, Kurcewicz I, Pumain R, Devaux B, Turak B, Esposito V, Villemeure JG, Avoli M. GABA-mediated synchronization in the human neocortex: elevations in extracellular potassium and presynaptic mechanisms. *Neuroscience;* 2001;105(4):803-13.
54. Lüders HO (1992) *Epilepsy Surgery.* 1st Edition. New York: Raven Press.
55. Lüders HO, Engel J Jr, Munari C. General principles. En: Engel J Jr (Ed.). *Surgical treatment of epilepsies.* New York. Raven Press 1993-a; pp:137- 153.
56. Lüders HO, Engel J JR , Munari C. General Principles. En : Engel J Jr (ed.) : *Surgical Treatment of the Epilepsies,* 2nd ed. New York. Raven Press,1993-b, pp: 399-414.
57. Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J Neurosurg;* 1995; 82:220–227.
58. Macdonald RL, Gallagher MJ, Feng HJ, Kang J. GABA(A) receptor epilepsy mutations. *Biochem Pharmacol;* 2004; 15; 68(8):1497-506.
59. Manninen P, Burke S, Wennberg R, M. Lozano A, y El Beheiry H. Intraoperative Localization of an Epileptogenic Focus with Alfentanil and Fentanyl. *Anesth Analg;* 1999; 88: 1101-06.
60. Marks DA, Katz A, Booke J, Spencer DD, Spencer SS. Comparison and correlation of surface and sphenoidal electrodes with simultaneous intracranial recording: an interictal study. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol;* 1992;82: 23–9.

61. Marsan CA, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia*; 1970;11: 361–81.
62. 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*; 2004; 127: 2018-30.
63. Menéndez de la Prida L.,G. Sola R., Pozo M.A. Aspectos neurofisiológicos *in vivo* e *in vitro* de la epilepsia. *Rev Neurol*, 2002; 34 (5): 430-437.
64. Menéndez de la Prida L, Huberfeld G, Cohen I, Miles R. Threshold Behavior in the Initiation of Hippocampal Population Bursts. *Neuron*, 2006; 49, 131–142.
65. Menéndez L Modelos transgenicos y epilepsia del lóbulo temporal ¿es oro todo lo que reluce? *Fisiología boletín de la SECF*, 2009.
66. Modica, PA; Templehoff, R; White, PF. Pro-and anticonvulsant effects of anesthetics. *Anesth Anal*, 1990; 70: 433–44.
67. Nayel M, Awad IA, Larkins M, Lüders H. Experimental limbic epilepsy: models, pathophysiologic concepts, and clinical relevance. *Cleve Clin J Med*; 1991; 58(6):521-30.
68. Noachtar S, Rémi J. The role of EEG in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav*, 2009; 15(1):22-33.
69. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Rowe CC, McKay WJ, Bladin PF. SPECT in the localisation of extratemporal and temporal seizure foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995; 59(1):26-30.
70. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Extent of resection of the ictal subtraction SPECT focus is an important determinant of epilepsy surgery outcome. *Epilepsia*, 1996, 37: S182.
71. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Bohnen NI, Hanson D, Cascino GD, Jack CR Jr, Sharbrough FW. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology*, 1998-a; 50: 445-454.
72. O'Brien TJ, O'Connor MK, Mullan BP et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI in partial epilepsy: Description and technical validation of the

- method with phantom and patients studies. *Nucl. Med. Commun*, 1998-b. 19:31-45.
73. O'Brien TJ, Zupanc ML, Mullan BP et al. The practical utility of performing peri-ictal SPECT in the evaluation of children with partial epilepsy. *Pediatric Neurol*, 1998-c. 19: 15-22.
 74. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Substraction SPECT co-registered to MRI improves postictal localization of seizure focio. *Neurology*, 1999-a; 52:137-146.
 75. O'Brien TJ, Brinkmann BH, Mullan BP, et al. Comparative study of 99mTc-ECD and 99mTc-HMPAO for periictal SPECT: qualitative and quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999-b; 66: 331–339.
 76. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome. *Neurology*, 2000; 55: 1668 –1677.
 77. Ortler M, Widmann G, Trinkka E, Fiegele T, Eisner W, Twerdy K, Walser G, Dobesberger J, et al. Frameless stereotactic placement of foramen ovale electrodes in patients with drug-refractory temporal lobe epilepsy. *Operative Neurosurgery Supplement*, 2008; 62(5).
 78. Pastor J, Hernando-Requejo V, Domínguez-Gadea L, de Llano I, Meilán-Paz ML, Martínez-Chacón J, Sola RG. Impacto de la experiencia sobre los resultados quirúrgicos en la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol*, 2005; 41 (12): 709-716.
 79. Pastor J, Uzcátegui YG, Gal-Iglesias B, Ortega GJ, Sola RG, Menéndez de la Prida L. Bases fisiopatológicas de la epilepsia del lóbulo temporal: estudios en humanos y animales. *Rev Neurol*, 2006-a; 42 (11): 663-673.
 80. Pastor J, Menéndez de La Prida L, Hernando V, Sola RG Voltaje source in mesial temporal lobe epilepsy recorded with foramen ovale electrodes. *Clinical Neurophysiology*, 2006-b; 117: 2604-2614.
 81. Pastor J, Sola RG, Hernando-Requejo V, Navarrete EG, Pulido P. Morbidity associated with the use of foramen ovale electrodes. *Epilepsia*, 2008-a; 49(3):464-9.
 82. Pastor J, Domínguez-Gadea L, Sola RG, Hernando V, Meilán ML, Dios ED, Martínez-Chacón JL, Martínez M. First true initial ictal SPECT in partial epilepsy

- verified by electroencephalography. *Neuropsychiatr Dis Treat*; 2008-b; 4(1):305-9.
83. Pastor J, Wix R, Meilán ML, Martínez-Chacón JL, de Dios E, Domínguez-Gadea Luis, Herrera-Peco Iván y l G-Sola. R. Etomidate accurately localizes the epileptic area in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2010; 51(4):602–609.
 84. Piredda S, Gale KA crucial epileptogenic site in the deep piriform cortex. *Nature*, 1985; 317: 623-625.
 85. Rechtschaffen A, Siegel G. Sleep and dreaming. In Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neural science*. 4 ed. New York: Mc-Graw-Hill; 2000: 936-47.
 86. Räth M, Föhr KJ, Weigt HU, Gauss A, Engele J, Georgieff M, et al. Etomidate reduces glutamate uptake in rat cultures glial cells: involvement of PKA. *J Pharmacol*, 2008; 155: 925-33.
 87. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124 (9):1683-700.
 88. Rosenow F y Lüders H. *Presurgical assessment of the epilepsies with clinical neurophysiology and functional imaging*. Volumen 3. 2004:3-19
 89. San-juan D, Chiappa K, Cole A. Propofol and the electroencephalogram. *Clinical Neurophysiology*, 2010; 121: 998–1006.
 90. Salanova V, Markand O, Worth R. Longitudinal follow-up in 145 patients with medically refractory temporal lobe epilepsy treated surgically between 1984 and 1995. *Epilepsia*, 1999; 40(10):1417-23.
 91. Schuele S, Lüders H. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol*, 2008; 7: 514–24.
 92. Schulz R, Lüders HO, Hoppe M, Tuxhorn I, May T, Ebner A. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2000; 41(5):564-70.
 93. Seiffert E, Dreier JP, Ivens S, Bechmann I, Tomkins O, Heinemann U, et al. Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. *J Neurosci*, 2004; 24: 7829-36.

94. So N, Gloor P, Quesney LF, Jones-Gotman M, Olivier A, Andermann F. Depth electrode investigations in patients with bitemporal epileptiform abnormalities. *Ann Neurol*, 1989; 25: 423–31.
95. Steinhoff BJ. En Rosenow F y Lüders H. *Presurgical assessment of the epilepsies with clinical neurophysiology and functional imaging*; 2004:361-374.
96. Sola RG. ¿Cuándo es oportuno efectuar el estudio prequirúrgico de los pacientes con epilepsia? *Rev Neurol*, 1997; 25:379-385.
97. Sola RG. *Cirugía de la Epilepsia: procedimientos quirúrgicos en epilepsia*. Ed. Ergon 2003-a: 509-534.
98. Sola RG. *Cirugía de la Epilepsia: resultados quirúrgicos en epilepsia*. Ed. Ergon 2003-b; pp. 535-556.
99. Sola RG, Hernando V, Pastor J, García E, De Felipe J, Alijarde M, et al. Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal. Exploración con electrodos del foramen oval y resultados quirúrgicos. *Rev Neurol*, 2005; 41 (1): 4-16.
100. Strzelczyk A, Reese JP, Dodel R, Hamer HM. Cost of epilepsy: a systematic review. *Pharmacoeconomics*, 2008; 26(6):463-76.
101. Sutherling WW, Barth DS. Neocortical propagation in temporal lobe spike foci on magnetoencephalography and electroencephalography. *Ann Neurol*, 1989; 25:373–81.
102. Sutula TG, Cascino J, Cavazos I, Parada L, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol*, 26, 1989, 321-330.
103. Talairach J., Tournoux P.: "*Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*". 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. New York. 1988: 122.
104. Theodore WH, Spencer SS, Wiebe S, Langfitt JT, Ali A, Shafer PO, Berg AT, Vickrey BG. Epilepsy in North America: a report prepared under the auspices of the global campaign against epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League Against Epilepsy, and the World Health Organization. *Epilepsia*, 2006; 47(10):1700-22.
105. Vanlersberghe C, y Camu F. Etomidate and other non-barbiturates. *Handb Exp Pharmacol*, 2008; (182):267-82.

106. Vanlersberghe C, Camu F. Etomidate and other non-barbiturates. *Handb Exp Pharmacol*, 2008; 182: 267-82.
107. Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, Engel J Jr, Visscher BR, Ary CM, Rogers WH, Brook RH. Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluations for epilepsy surgery. *Lancet*, 1995; 346:1445-1449.
108. Villanueva V y Sola RG (2009). Tratamiento quirúrgico de las lesiones inductoras de crisis epilépticas. Cirugía de la epilepsia. Límites entre la cirugía lesional y la cirugía de la epilepsia. Resultados de cirugía de la epilepsia. En J Sánchez Álvarez y M Arráez Sánchez. *Diagnóstico y tratamiento de las crisis epilépticas*; 183-221.
109. Voss LJ, Sleight JW, Barnard JPM, Kirsch HE. The howling cortex: seizures and general anesthetic drugs. *Anesth Analg*, 2008; 107: 1689-703.
110. Wass CT, Grady RE, Fessler AJ, Cascino GD, Lozada L, Bechtle PS, Marsh WR, Sharbrough FW, Schroeder DR. The effects of remifentanyl on epileptiform discharges during intraoperative electrocorticography in patients undergoing epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2001; 42(10):1340-4.
111. Wennberg R, Quesney F, Olivier A, Dubeau F. Induction of burst suppression and activation of epileptiform activity after methohexital and selective amygdalo-hippocampectomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1997-b; 102:443-51.
112. Westbrook Gary (2000). Seizures and epilepsy. En E Kandel, J Schwartz, T Jessell; *Principles of neural science*, 4 edición: 897-910.
113. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*, 2001; 345: 311-18.
114. Wieser HG, Yaşargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiotemporal limbic epilepsy. *Surg Neurol*, 1982; 17(6):445-57.
115. Wieser HG, Elger CE, Stodieck SRG. The "Foramen Ovale Electrode": a new recording method for the preoperative evaluation of patients suffering from medio-basal temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*, 1985; 66:314-322.

116. Wieser HG, Siegel AM.. Analysis of foramen ovale electrode-recorded seizures and correlation with outcome following amygdalohippocampectomy. *Epilepsia*, 1991; 32(6):838-50.
117. Wieser HG, Williamson PD(1993). Ictal semiology. En: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press: 161–172.
118. Wieser HG. Stereoelectroencephalography and foramen ovale electroderecording. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F, editors. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999: 725–40.
119. Wieser HG, Schwarz U. Topography of foramen ovale electrodes by 3Dimage reconstruction. *Clin Neurophysiol*, 2001; 112:2053–6.
120. Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelty RA, Spencer SS, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol*, 1993; 34: 781–7.
121. Williamson P y Engel Jr. Complex partial seizures. En Engel Jr y Pedley T. *Epilepsy a comprehensive textbook*, 1997: 557-566.
122. Zarranz JJ. Epilepsias. En: Farreras, Rothman. *Medicina Interna*; 14ª edición, 2000, Ediciones Harcourt.
123. Zumsteg D, Friedman A, Wieser H, Wennberg R. Propagation of interictal discharges in temporal lobe epilepsy: Correlation of spatiotemporal mapping with intracranial foramen ovale electrode recordings. *Clinical Neurophysiology*, 2006-a; 117: 2615–26.
124. Zumsteg D, Friedman A, Wieser HG, Wennberg RA. Source localization of interictal epileptiform discharges: comparison of three different techniques to improve signal to noise ratio. *Clin Neurophysiol*, 2006- b; 117: 562–71.