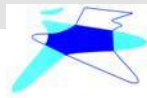
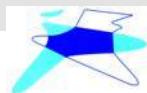


TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA
EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL:
RESULTADOS CLÍNICOS Y
CAPACIDAD LATERALIZADORA Y
LOCALIZADORA DE LAS PRUEBAS
COMPLEMENTARIAS DEL ESTUDIO
PREQUIRÚRGICO

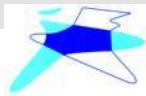


ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	3
RELACIÓN DE ABREVIATURAS	5
INTRODUCCIÓN	7
DEFINICIONES	7
ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA ...	12
<i>LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA EN ESPAÑA</i>	<i>15</i>
EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL	17
<i>EPIDEMIOLOGÍA</i>	<i>17</i>
<i>ANATOMÍA PATOLÓGICA</i>	<i>19</i>
<i>ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA</i>	<i>23</i>
<i>FACTORES GENÉTICOS</i>	<i>26</i>
<i>MANIFESTACIONES CLÍNICAS</i>	<i>30</i>
<i>EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA</i>	<i>38</i>
<i>TRATAMIENTO MÉDICO Y PRONÓSTICO</i>	<i>55</i>
<i>EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE</i>	<i>57</i>
<i>TRATAMIENTO QUIRÚRGICO</i>	<i>64</i>
<i>RESULTADOS QUIRÚRGICOS</i>	<i>82</i>
OBJETIVOS	103
MATERIAL Y MÉTODOS	105
PROTOCOLO DE ACTUACIÓN	105
<i>PERSONAL INTEGRANTE DE LA UNIDAD DE CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA DEL H.U. PRINCESA DE MADRID DURANTE EL PERIODO ESTUDIADO..</i>	<i>109</i>
VARIABLES	110
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	112
RESULTADOS	113
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MUESTRA	114
<i>DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS MUESTRALES DE LA SERIE DE CASOS TRATADOS CON CIRUGÍA DEL LÓBULO TEMPORAL EN LA UCE DEL H. U. PRINCESA</i>	<i>114</i>
<i>HALLAZGOS NEUROPATOLÓGICOS</i>	<i>116</i>
RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL: MEJORÍA FUNCIONAL (EVALUADA EN FUNCIÓN DE SU CAPACIDAD PARA CONTROLAR LAS CRISIS), MORBIMORTALIDAD Y REINTERVENCIONES	117
<i>A- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS QUIRÚRGICOS CON RELACIÓN AL CONTROL DE LAS CRISIS EN EL POSTOPERATORIO Y TRAS UN SEGUIMIENTO DE 6 MESES, 1 Y 2 AÑOS</i>	<i>117</i>
<i>B- DESCRIPCIÓN DE LA MORBI-MORTALIDAD QUIRÚRGICA</i>	<i>126</i>
<i>C- REINTERVENCIONES QUIRÚRGICAS</i>	<i>127</i>



ESTUDIO DE LA CAPACIDAD LATERALIZADORA Y LOCALIZADORA DEL FOCO EPILÉPTICO DE LAS PRUEBAS DE ESTUDIO PREQUIRÚRGICO: RM CRANEAL, SPECT INTERICTAL, EEG, VÍDEO-EEG CON EFO, VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA	129
<i>RM CRANEAL.....</i>	<i>129</i>
<i>SPECT INTERICTAL</i>	<i>130</i>
<i>ELECTROENCEFALOGRAMA CONVENCIONAL.....</i>	<i>131</i>
<i>VÍDEO-EEG CON ELECTRODOS DEL FORAMEN OVAL (EFO).....</i>	<i>132</i>
<i>VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA.....</i>	<i>133</i>
DISCUSIÓN.....	134
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	134
CONTROL DE LAS CRISIS.....	134
MORBIMORTALIDAD Y REINTERVENCIONES.....	137
ESTUDIO DE LA CAPACIDAD LATERALIZADORA Y LOCALIZADORA DE LAS PRUEBAS PREQUIRÚRGICAS.....	138
CONCLUSIONES	142
BIBLIOGRAFÍA.....	146



ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. LOBECTOMÍA TEMPORAL: MUESTRA DE TEJIDO.....	22
FIGURA 2. ELECTRODOS DE FORAMEN OVAL	42
FIGURA 3. REGISTRO DE VÍDEO-EEG.....	42
FIGURA 4. ELECTRODOS SUBDURALES.....	44
FIGURA 5. ELECTRODOS PROFUNDOS.....	46
FIGURA 6. RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL : DISGENESIA CORTICAL TEMPORAL DERECHA EXTENSA	50
FIGURA 7. RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL: ESCLEROSIS MESIAL DERECHA.....	51
FIGURA 8. IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA CRANEAL EN EL ESTUDIO DE LA EPILEPSIA.....	52
FIGURA 9. SPECT CEREBRAL EN EL ESTUDIO PREQUIRÚRGICO DE LA EPILEPSIA	53
FIGURA 10. TRATAMIENTO CON DOS FÁRMACOS EN PACIENTES RESISTENTES A MONOTERAPIA	62
TABLA I. FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE EPILEPSIA SEGÚN EL TIPO HISTOLÓGICO TUMORAL	69
FIGURA 11. LESIONECTOMÍA	70
FIGURA 12. RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL: CAVERNOMA TEMPORAL DERECHO....	71
FIGURA 13. RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL: LOBECTOMÍA TEMPORAL IZQUIERDA .	78
FIGURA 14. ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA	81
TABLA II. CONTROL DE LAS CRISIS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE ENGEL	86
TABLA III. CARACTERÍSTICAS ETARIAS DE LOS PACIENTES.....	114
TABLA IV. DISTRIBUCIÓN POR SEXOS DE LA MUESTRA.....	114
TABLA V. DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS EN FUNCIÓN DEL LADO INTERVENIDO	115
TABLA VI. DISTRIBUCIÓN MUESTRAL EN FUNCIÓN DE LA FRECUENCIA DE LAS CRISIS ANTES DE LA CIRUGÍA	115
TABLA VII. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA	116
TABLA VIII. RESULTADOS QUIRÚRGICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE ENGEL (6 MESES)	118
TABLA IX. RESULTADOS QUIRÚRGICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE ENGEL (1 AÑO)..	118
TABLA X. RESULTADOS QUIRÚRGICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE ENGEL (2 AÑOS) .	118
TABLA XI. EDAD EN EL MOMENTO DE LA CIRUGÍA Y ENGEL A 2 AÑOS: ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	119
TABLA XII. EDAD DE INICIO DE LA EPILEPSIA Y ENGEL A 2 AÑOS: ESTUDIO ESTADÍSTICO	120
TABLA XIII. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA EPILEPSIA ANTES DE LA CIRUGÍA Y ENGEL A 2 AÑOS: ESTUDIO ESTADÍSTICO	120
TABLA XIV. RESULTADOS (CLASIFICACIÓN DE ENGEL A DOS AÑOS) EN FUNCIÓN DEL SEXO: ESTUDIO ESTADÍSTICO	121
TABLA XV. LOBECTOMÍA TEMPORAL: ENGEL A 2 AÑOS EN FUNCIÓN DEL LADO OPERADO: ESTUDIO ESTADÍSTICO	122
TABLA XVI. FRECUENCIA BASAL DE CRISIS Y ENGEL 2 AÑOS: ESTUDIO ESTADÍSTICO..	122
FIGURA 15. RESULTADOS QUIRÚRGICOS EN LA EVOLUCIÓN A 6 MESES Y A DOS AÑOS...	123
TABLA XVII. COMPARACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS QUIRÚRGICOS (SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE ENGEL) EN LA EVOLUCIÓN A 6 MESES FRENTE A 2 AÑOS	123

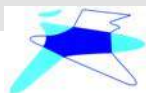
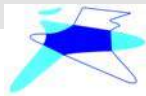
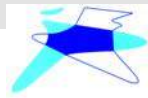


FIGURA 16. RESULTADOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE ENGEL A 2 AÑOS (PORCENTAJES) EN FUNCIÓN DE LOS DATOS DE RM.....	124
TABLA XVIII. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS QUIRÚRGICOS EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS EN LA RM PREQUIRÚRGICA (NORMAL – LESIÓN NO QUIRÚRGICA): ESTUDIO ESTADÍSTICO	125
TABLA XIX. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS QUIRÚRGICOS EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS EN LA RM PREQUIRÚRGICA (NORMAL – LESIÓN QUIRÚRGICA): ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	125
TABLA XX. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS QUIRÚRGICOS EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS EN LA RM PREQUIRÚRGICA (LESIÓN NO QUIRÚRGICA – LESIÓN QUIRÚRGICA): ESTUDIO ESTADÍSTICO	126
TABLA XXI. MORBILIDAD QUIRÚRGICA.....	126
FIGURA 17. DISTRIBUCIÓN DE LOS HALLAZGOS DE LA RM SEGÚN SU CAPACIDAD DE LOCALIZACIÓN DEL FOCO EPILÉPTICO.....	129
FIGURA 18. DISTRIBUCIÓN DE LOS HALLAZGOS DEL SPECT SEGÚN SU CAPACIDAD DE LOCALIZACIÓN DEL FOCO EPILÉPTICO.....	130
FIGURA 19. DISTRIBUCIÓN DE LOS HALLAZGOS DEL EEG SEGÚN SU CAPACIDAD DE LOCALIZACIÓN DEL FOCO EPILÉPTICO.....	131
FIGURA 20. DISTRIBUCIÓN DE LOS HALLAZGOS DEL VÍDEO-EEG CON EFO SEGÚN SU CAPACIDAD DE LOCALIZACIÓN DEL FOCO EPILÉPTICO.....	132
FIGURA 21. DISTRIBUCIÓN DE LOS HALLAZGOS DE LA VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA SEGÚN SU CAPACIDAD DE LOCALIZACIÓN DEL FOCO EPILÉPTICO	133



RELACIÓN DE ABREVIATURAS

- CBZ: carbamazepina
- CLE: complejo lesivo-epileptógeno
- CSIC: Consejo Superior de Investigaciones Científicas
- CVRS: calidad de vida en relación con la salud
- DE: desviación estándar
- ECoG: electrocorticografía
- EEG: electroencefalograma
- EFO: electrodos de foramen oval
- ELT: epilepsia del lóbulo temporal
- ELTL: epilepsia del lóbulo temporal lateral
- ETM: epilepsia temporal mesial
- FAE: fármaco antiepiléptico
- FDG: fluoro-D-glucosa
- FLAIR: atenuación de fluido mediante inversión-recuperación
- FNT: fenitoina
- GBP: gabapentina
- H. U. de la Princesa: Hospital Universitario de la Princesa
- LCR: líquido cefalorraquídeo
- LEV: levetiracetam
- LNQ: lesión no quirúrgica
- LQ: lesión quirúrgica
- LTG: lamotrigina



- MEG: magnetoencefalografía
- NIH : National Institute of Health
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OXC: oxcarbamazepina
- PET: tomografía por emisión de positrones
- RM: resonancia magnética
- SPECT: tomografía computerizada con emisión de fotón único
- TAC: tomografía axial computerizada
- TGB: tiagabina
- TPM: topiramato
- UCE: Unidad de Cirugía de la Epilepsia
- V-EEG: vídeo-electroencefalograma
- V-EEG-EFO: vídeo-electroencefalograma con electrodos de foramen oval
- ZE: zona epileptógena



INTRODUCCIÓN

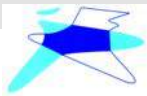
DEFINICIONES

El término epilepsia alude a episodios paroxísticos, recurrentes, de origen cerebral, que ocasionan síntomas estereotipados. Se reconocen gran variedad de fenómenos clínicos en la epilepsia (que incluyen convulsiones, automatismos, síntomas psíquicos, desconexión del medio, etc). Por epilepsia entendemos la manifestación de un amplio abanico de entidades nosológicas del sistema nervioso central, que a su vez pueden ser manifestación de enfermedades con otro origen (Dichter, 1994; Zarranz, 2000). Una crisis epiléptica es el resultado clínico de una descarga brusca, anormal por su intensidad e hipersincronía, de un agregado neuronal del cerebro. En esta definición se dejan sentados varios puntos esenciales:

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, por ejemplo una depresión funcional isquémica o anóxica, no deben ser consideradas crisis epilépticas, aunque pueden dar lugar a manifestaciones clínicas parecidas.

c) Las descargas hipersíncronas de otros agregados neuronales fuera de la corteza cerebral, por ejemplo del tronco cerebral o de la médula, y 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.



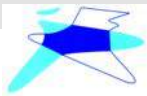
Una crisis epiléptica es un síntoma y por sí sola, especialmente cuando es única, no define a un síndrome o enfermedad epiléptica. El 2 a 3% de la población tiene en algún momento de su vida una crisis convulsiva y no se les considera pacientes epilépticos. La definición de enfermedad epiléptica aceptada por la OMS (Organización Mundial de la Salud) exige la repetición crónica de crisis epilépticas.

Aunque probablemente subestimada, se acepta una incidencia de 25 a 50 nuevos casos por 100.000 habitantes cada año. La prevalencia estimada en los países occidentales es de 500 a 1.000 enfermos epilépticos por 100.000 habitantes, de los que al menos la mitad están en actividad (considerada como el haber padecido ataques en los 2 años previos).

Para la clasificación en síndromes epilépticos se consideran tanto las características clínicas de cada caso como el patrón de recurrencia de las crisis, edad de inicio, signos y síntomas neurológicos asociados, hallazgos neurofisiológicos, antecedentes familiares y pronóstico.

La clasificación de los síndromes epilépticos se inicia separando las crisis parciales de las generalizadas, y los casos idiopáticos de los sintomáticos.

Las crisis generalizadas (convulsiva o no convulsiva) son aquellas en las que el primer síntoma apreciable depende de la afección de ambos hemisferios cerebrales, por lo que la pérdida de consciencia ocurre desde el primer instante del ataque, la descarga en el EEG es difusa y simétrica en las derivaciones de ambos hemisferios y las manifestaciones motoras, si las hay, afectan a las cuatro extremidades. Serán parciales (focales o localizadas) cuando la descarga se origina en un área limitada de la corteza cerebral, por lo que sólo se puede recoger en algunas derivaciones del EEG y durante la cual el paciente experimenta una combinación variada de síntomas y signos motores, sensitivos, sensoriales, psíquicos y vegetativos, de los cuales es total o parcialmente



consciente. De su nivel de consciencia durante la crisis depende que sean parciales simples (se preserva) o complejas (se pierde).

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

El término “epilepsia del lóbulo temporal” (ELT) se ha empleado durante muchos años para hacer referencia a un grupo de procesos nosológicos asociados con crisis parciales complejas originadas presumiblemente en el lóbulo temporal. Las definiciones de la ELT y las crisis temporales han cambiado a lo largo de los años; aún hay confusión en algunos aspectos de las mismas (Engel, 1996 A). Los términos crisis del lóbulo temporal, crisis psicomotora y crisis límbica se han empleado como sinónimos para hacer referencia a crisis con signos y síntomas que derivan de la activación ictal de las estructuras mesiales del lóbulo temporal. De acuerdo con algunos investigadores, deberían reservarse estos términos para las crisis con origen exclusivamente mesial; para otros, son términos más amplios e incorporan los casos en que las crisis podrían originarse en neocortex temporal o extratemporal, pero con propagación rápida y preferente hacia las estructuras temporales mesiales (Engel, 1989 A).



En la Clasificación Internacional de 1970 se acuñó el término crisis parcial compleja en sustitución de crisis del lóbulo temporal (Gastaut, 1970) pues en ocasiones el foco de dichas crisis no se localizaba en el lóbulo temporal, sino en la convexidad frontal. Esta clasificación se revisa en 1981 (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy); se redefinen fenomenológicamente los términos crisis parcial simple y crisis parcial compleja: en esta última se pierde la conciencia, mientras que en la primera se preserva.

Como hemos referido, no todas las crisis parciales complejas se inician en las estructuras mesiales del lóbulo temporal; además, las crisis temporales mesiales unilaterales pueden ser parciales simples, manifestándose como aura epigástrica, experiencias emocionales y psíquicas, alucinaciones olfatorias, etc. (Gloor et al, 1982). En consecuencia, si bien la Clasificación Internacional de las Epilepsias y los Síndromes Epilépticos tiene clara utilidad clínica, no es del todo adecuada para describir la semiología ictal ni el síndrome de epilepsia temporal mesial (ETM).

La Clasificación Internacional de las Epilepsias y los Síndromes Epilépticos de 1985 (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy) dividió las epilepsias y los síndromes epilépticos sintomáticos localizados en función del lóbulo cerebral donde se originan, y se reconoció un síndrome denominado epilepsia temporal.

Se reconocieron subcategorías dentro de la epilepsia del lóbulo temporal en función del inicio ictal y la propagación de las crisis registradas con electrodos profundos (Wieser, 1983). Ante las dudas que suscitaba la precisión de las pruebas neurofisiológicas citadas, la clasificación de 1989 (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy) evitó las referencias anatómicas, pero mantuvo un síndrome de ELT que asociaba características clínicas



(como incidencia aumentada de crisis febriles e historia familiar de epilepsia), neurofisiológicas (puntas temporales anteriores interictales) y funcionales (hipometabolismo temporal en la tomografía por emisión de positrones -PET-). En todo caso, el término ELT no incluía factores etiológicos, y era válido en pacientes sin lesiones estructurales aparentes. En ocasiones, los pacientes con diagnóstico de ELT podían tener focos epileptógenos extratemporales con propagación preferente hacia las estructuras temporales mesiales, dando lugar a las crisis temporales características.

Antes del advenimiento de la resonancia magnética (RM) de alto campo, se había empleado con frecuencia el término ELT criptogénica, para referirse a pacientes con clínica característica de ELT, pero sin lesiones estructurales evidentes en la neuroimagen. En estos pacientes, los estudios anatomopatológicos de las piezas quirúrgicas evidenciaban esclerosis hipocámpica en la mayoría de los casos. El término criptogénico, a medida que se perfeccionan las técnicas de imagen, se acerca cada vez más al síndrome de ETM.

La esclerosis hipocámpica corresponde a una pérdida celular específica especialmente importante de las capas CA1 e hilar del hipocampo, y menor de CA2, lo que diferencia esta entidad de la pérdida neuronal por otros motivos (Babb y Brown, 1987). Otros hallazgos, como la proliferación de fibras musgosas (Sutula et al, 1989) y la pérdida selectiva de células hilares portadoras de somatostatina y neuropéptido Y (Lanerolle et al, 1992) también contribuyen a distinguir esta entidad patológica.



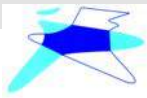
ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

El tratamiento quirúrgico de la epilepsia tiene una larga historia (Temkin, 1945; Engel, 1993). La trepanación se realizaba en diferentes pueblos prehistóricos, y la cauterización fue práctica habitual en la Europa medieval, permaneciendo hasta el siglo XIX.

Bouchet y Cazauvieilh (1825) describieron por primera vez la asociación entre epilepsia y esclerosis hipocámpica, basándose en el estudio anatomopatológico disponible entonces de cerebros de pacientes con “crisis de alienación mental”. Consideraron que las lesiones eran consecuencia y no causa de la epilepsia, término que entonces se utilizaba exclusivamente para las crisis generalizadas; el origen de la epilepsia lo localizaban en el bulbo raquídeo. A finales del siglo XIX, Hughlings Jackson (1880, 1898) reconoció las crisis parciales como epilépticas y asoció las crisis límbicas (que denominó “crisis intelectuales” o “estados de ensoñación”) con lesiones en las estructuras temporales mesiales. Sus contemporáneos Sommer (1880) y Bratz (1899), neuropatólogos, sugirieron el posible papel epileptogénico de la esclerosis hipocámpica. Y Víctor Horsley (1886) realizó con éxito la primera intervención quirúrgica cerebral en un paciente de 22 años con epilepsia focal postraumática, el 25 de mayo de 1886.

El advenimiento del electroencefalograma en 1929, gracias a Hans Berger, supuso un gran paso adelante en el campo de la epileptología.

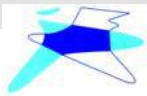
Unos años más tarde, en 1934, Wilder Penfield y Herbert Jasper (1954) crean, con la ayuda de la Fundación Rockefeller, el Instituto Neurológico de Montreal. Generan toda una metodología para el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de las



epilepsias parciales, basados en la electrocorticografía (ECoG), que consiste en el registro directo de la actividad eléctrica de la corteza cerebral expuesta durante el acto quirúrgico. Describen las características de la actividad espontánea del foco epiléptico y tras estimulación eléctrica.

Gibbs et al (1938) observaron un patrón ictal de descarga eléctrica que creyeron característico de las crisis psicomotoras; como referían todos sus electrodos a las regiones periauriculares, asumieron que este fenómeno era generalizado. Fueron Jasper y sus colaboradores (1941, 1951) quienes asociaron las anomalías epileptiformes interictales e ictales presentes en los que denominaban estados psicomotores de ensoñación y en otros fenómenos que hoy se reconocen como crisis límbicas originadas en las estructuras temporales mesiales.

Dado que los conocimientos científicos ya eran suficientes para ello, fueron Bailey y Gibbs (1951) los primeros que llevaron a cabo una lobectomía temporal anterior, guiándose exclusivamente en los hallazgos EEG; realizaron la que se denominaría resección en bloque de Falconer (Falconer, 1953), que incluía estructuras temporales mesiales. Estas técnicas permitieron un estudio anatomopatológico sistemático de las piezas quirúrgicas. Observaron no solo que la esclerosis hipocámpica se presentaba en un porcentaje importante de los pacientes con ELT refractaria, sino además que los pacientes en los que se describían estas lesiones la evolución postquirúrgica era especialmente favorable, lo que modificó la idea original, y pasó a considerarse la lesión estructural como causa y no consecuencia de la epilepsia. Falconer (1971 A, 1974) también reconoció la asociación de esclerosis hipocámpica con las crisis febriles y la historia familiar de epilepsia, lo que sugería la existencia de un síndrome específico.



La lobectomía temporal anterior pasó a ser, y continúa siendo, la técnica quirúrgica más frecuentemente empleada en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal, en buena medida por la eficacia de las técnicas EEG para identificar el tejido epileptógeno temporal mesial. Crandall et al (1963) impulsaron la investigación básica en epilepsia del lóbulo temporal gracias a las técnicas de resección en bloque y a la monitorización EEG con electrodos profundos (Engel et al, 1989 B).

La esclerosis hipocámpica es actualmente la lesión epileptógena más estudiada; la epileptología ha avanzado especialmente en los mecanismos neuronales fundamentales responsables de la ETM. La posibilidad de relacionar una secuencia fisiopatológica con unas características clínicas específicas, y la capacidad, cada vez mayor, de identificar lesiones hipocámpicas con técnicas no invasivas (neuroimagen funcional y estructural) han acotado las características de la ETM como síndrome epiléptico. (Engel, 1992; French et al, 1993; Wieser et al, 1993; Williamson et al, 1993).

A pesar de demostrar estas posibilidades y éxitos en la cirugía de la epilepsia, excepto en las Escuelas de Montreal, París y algún otro centro neuroquirúrgico más, este tipo de cirugía no es asequible a la mayoría de los neurocirujanos. No es prácticamente hasta la década de los 80 cuando se comienza a difundir, iniciándose en EEUU con una fuerte corriente de generación de Unidades de Cirugía de la Epilepsia. En 1990, en Bethesda, el National Institute of Health americano (NIH Consens, 1990) patrocina una reunión de consenso sobre el tratamiento quirúrgico de la epilepsia, en la que queda claramente expuesta su indicación como alternativa terapéutica en las epilepsias farmacorresistentes.

El interés renovado por la cirugía de la epilepsia se basa en varios hechos (Ojeman, 1987): la aparición de técnicas de video-EEG, que pueden identificar el origen



focal de las crisis, la cuantificación de la medicación antiepiléptica y clarificación del concepto de epilepsia farmacorresistente, así como el reconocimiento de que la epilepsia además de ocasionar un daño psicosocial supone *per se* un mayor riesgo biológico para el individuo.

LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA EN ESPAÑA

En España, ya en los años 50 y en el Hospital Universitario de la Princesa (H. U. Princesa) el Dr. S. Obrador intervino varios pacientes epilépticos, llegando a realizar en 1952 la primera hemisferectomía que se llevó a cabo en España.

Desde 1974 a 1984, en la Clínica Puerta de Hierro se puso en marcha un Programa de Tratamiento Quirúrgico de la Epilepsia, gracias a la coordinación de esfuerzos de los Servicios de Neurocirugía (Dr. G. Bravo) y Neurofisiología (Dr. J. Miravet), siguiendo estrictamente la metodología expuesta por Talairach y Bancaud (Sola y Miravet, 1991).

En 1987 se inicia en el Centro Médico Teknon un programa de cirugía de la epilepsia, dirigido por los Drs. B. Oliver y A. Russi (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias -AETS-, 1998).

Dados los buenos resultados a largo plazo que se obtuvieron en la Clínica Puerta de Hierro, a partir de 1990 se pone en marcha en el Hospital de la Princesa una Unidad de Cirugía de la Epilepsia (García de Sola, 1993).

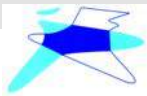
Estas dos Unidades pioneras han impulsado el nacimiento y crecimiento de otras unidades análogas en centros públicos y privados, que han hecho posible superar el millar de intervenciones quirúrgicas en España y la generación de un Protocolo de Uso Tutelado de la Cirugía de la Epilepsia, actualmente en marcha desde marzo de 2001, bajo los auspicios del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y dirigido



por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Sanidad del País Vasco.



www.neurorgs.com

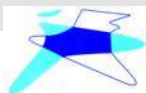


EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

Las crisis comiciales originadas en el lóbulo temporal conforman el síndrome epiléptico más frecuente en adultos. La epilepsia del lóbulo temporal, por su carácter focal y su resistencia al tratamiento médico en aproximadamente el 50 % de los pacientes, es el trastorno epiléptico que con más frecuencia demanda tratamiento quirúrgico.

EPIDEMIOLOGÍA

No disponemos de datos epidemiológicos consistentes sobre la ELT, debido a que el síndrome de ETM ha sido definido no hace mucho tiempo, y solamente se detectan las formas refractarias del mismo (las que se remiten a centros especializados). En la literatura se puede encontrar que el 40 % de los pacientes epilépticos tienen crisis parciales complejas (Gastaut et al, 1975); pero no todos estos casos se corresponden con epilepsia temporal, y mucho menos con ETM. En series quirúrgicas, el estudio anatomopatológico de las piezas resecaadas con técnicas específicas (que incluyen cuantificación celular y tinciones especiales), demuestra que el 70 % de los pacientes con epilepsia temporal farmacorresistente tienen esclerosis hipocámpica (Babb y Brown, 1987), lo que apoya la idea de que la mayor parte de estos pacientes tienen ETM. Dada la frecuente presencia de antecedentes familiares de epilepsia en los casos de ETM (Wieser et al, 1993), puede haber cierta relación entre este síndrome y la forma familiar benigna de epilepsia del lóbulo temporal (Berkovic et al, 1994). No nos resulta posible cuantificar el número de pacientes con ETM controlados con medicación, porque no se someten a un estudio exhaustivo y, si lo hicieran, podrían no tener una



esclerosis hipocámpica de entidad suficiente como para detectarse en la RM. A pesar de esto, puede considerarse a la ETM como el síndrome epiléptico más frecuente en humanos, a juzgar por la frecuencia de la epilepsia temporal y la incidencia de esclerosis hipocámpica en las piezas quirúrgicas.

Las crisis temporales pueden originarse fuera de la región medial, en el neocortex temporal. Nos referimos a la epilepsia del lóbulo temporal lateral (ELTL), y su origen es neocortical. Son poco frecuentes estos casos si los comparamos con la ETM; suponen aproximadamente el 10 % de todos los casos de ELT. En un estudio que permaneció abierto 14 años en un centro monográfico de epilepsia con gran volumen de pacientes, solamente se describieron 10 casos de epilepsia del lóbulo temporal lateral (Saygi et al, 1994).



ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la epilepsia del lóbulo temporal, los cambios patológicos más comunes son la presencia de tumores, malformaciones corticales, vasculares y esclerosis del hipocampo.

Tumores cerebrales

La mayoría de los tumores que dan lugar a ataques epilépticos son gliomas de bajo grado histopatológico, pero existe una gran variedad de neoformaciones que pueden desarrollar epilepsia. Si bien disponemos de un número considerable de estudios morfológicos que interesan a la neoplasia y al tejido peritumoral adyacente (Russell y Rubinstein, 1989), todavía se desconoce por qué algunos pacientes desarrollan epilepsia mientras que otros no, a pesar de presentar el mismo tipo de tumor y de que éste se localice en la misma estructura cerebral.

Los mecanismos tumorales que dan lugar a las crisis dependen del efecto de masa que ejerzan (dentro del ligero margen que permite el contenido intracraneal), y de los fenómenos inflamatorios (lesión vascular, vasogénesis, edema) que acontecen en la zona de transición entre los tejidos normal y tumoral. Las probabilidades de desarrollar crisis comiciales disminuyen en los tumores más alejados de la corteza cerebral.

Malformaciones corticales

Existen diversos tipos de malformaciones corticales que pueden dar lugar a un fenotipo epiléptico (Barkovich et al, 1996; Norman, 1996). Estas malformaciones se pueden dividir en dos grandes grupos:



A. **Malformaciones difusas** que afectan a todas las estructuras corticales, por ejemplo, lisencefalias y heterotopias en banda (Barkovich et al, 1994).

B. **Malformaciones focales** que afectan principalmente a regiones corticales restringidas; por ejemplo, polimicrogiria focal y displasia cortical focal (Müller et al, 1998).

Las malformaciones frecuentemente se consideran como alteraciones de la migración neuronal, sin embargo esto no es así en ciertos casos. Por ejemplo, la presencia de neuronas gigantes y células baloniformes en los casos de displasia focal y hemimegalocéfalia (Taylor et al, 1992) se puede explicar, no por una migración anormal, sino por una especificación anormal del fenotipo que da lugar a una alteración de la diferenciación. También es importante hacer notar que la etiología de las malformaciones puede ser genética (malformación primaria, término que indica que el programa genético es erróneo) o epigenética (malformación secundaria, término que indica que el programa genético normal ha sido alterado por un agente extrínseco). Así, se han identificado genes cuya mutación da lugar a lisencefalias o heterotopias nodulares y en banda (Reiner, 1993; des Portes et al, 1998; Gleeson et al, 1998). La etiología epigenética se establece sobre la base de la asociación entre acontecimientos prenatales dañinos (infecciones, traumas maternos e ingesta de ciertos medicamentos o drogas) y malformaciones corticales (Palmini et al, 1994). Finalmente, un número cada vez mayor de pacientes epilépticos, que aparentemente no tienen alteraciones estructurales en los estudios de resonancia magnética, presentan malformaciones corticales en zonas pequeñas que se denominan microdisgenesias. Se cree que estas alteraciones podrían ser la causa de la epilepsia, por lo que el interés por las malformaciones corticales se ha incrementado notablemente en los últimos años (Kasper et al, 1999).



Esclerosis del hipocampo

La esclerosis del hipocampo consiste principalmente en una gliosis y pérdida de células piramidales en CA1, CA3, CA4 y neuronas del hilus, y en los casos más severos además existe una pérdida de células granulares de la fascia dentata (Meldrum y Bruton, 1992). Estos cambios patológicos a menudo afectan también a otras estructuras mediobasales del lóbulo temporal, como son la amígdala, la circunvolución dentada, el subiculum y la corteza entorrinal, por lo que ciertos autores prefieren utilizar el término "esclerosis mesial temporal".

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 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.

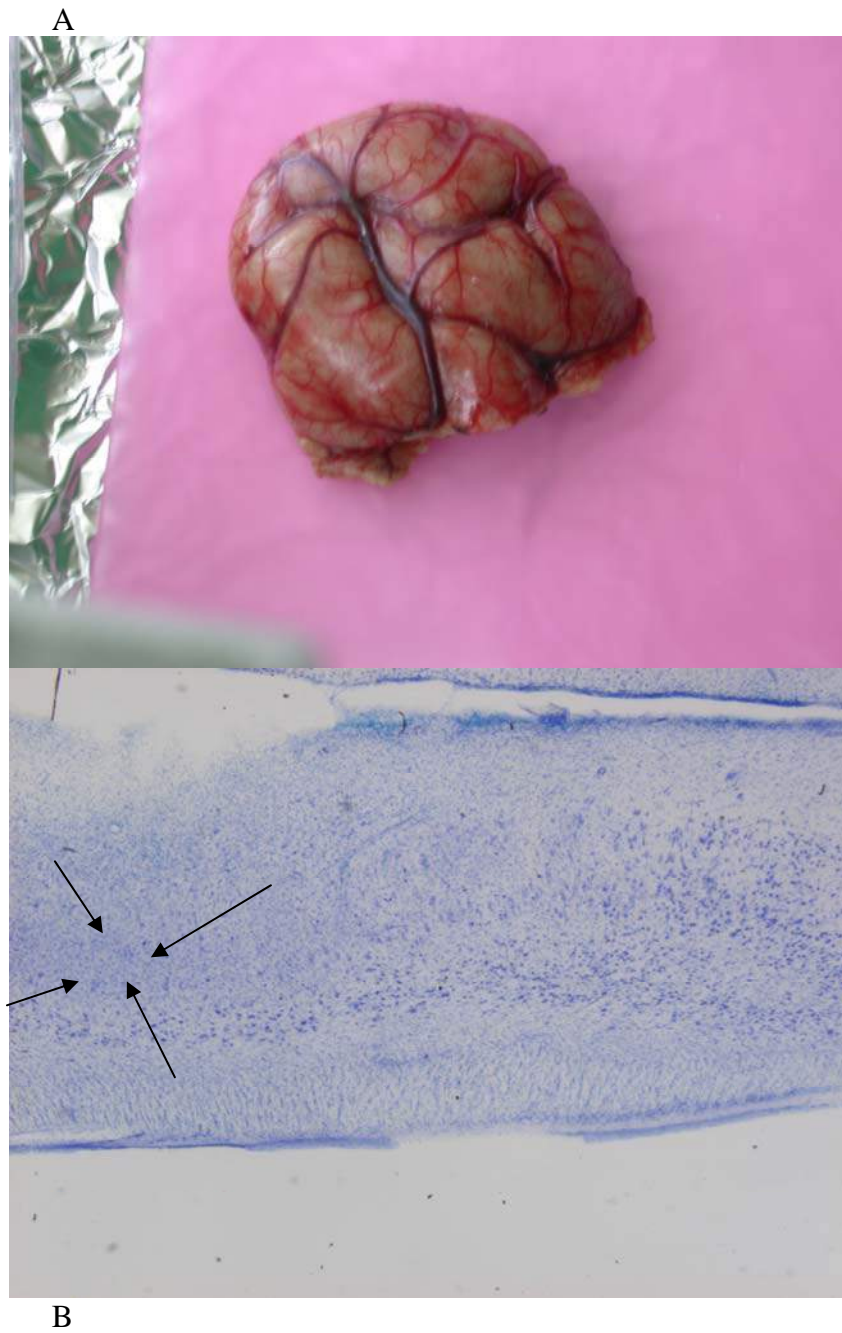


FIGURA 1. LOBECTOMÍA TEMPORAL: MUESTRA DE TEJIDO
A: pieza quirúrgica. B: Estudio histológico del hipocampo: imagen característica de esclerosis mesial (flechas)



ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

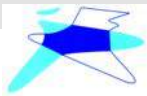
Los mecanismos de epileptogénesis asociados a las diversas lesiones descritas se desconocen (Cascino et al, 1993), aunque existen diferentes hipótesis, que van desde afectación vascular con isquemia, aducido por Penfield (1954), a alteraciones morfológicas neuronales en la periferia tumoral, cambios en las sinapsis GABAérgicas o alteraciones en los canales del calcio o de cloro, que pueden llevar a un incremento de la actividad excitadora o a atenuar la actividad inhibitoria (Engel, 1989 A). El grupo de investigación del Instituto Ramón y Cajal (Consejo Superior de Investigaciones Científicas -CSIC-), en asociación con la Unidad de Cirugía de la Epilepsia del H. U. Princesa (Marco et al, 1996), ha descrito la existencia de alteraciones en los circuitos neuronales inhibitorios del neocortex, en especial de las células candelabro (De Felipe et al, 1993) que son uno de los tipos de interneuronas GABAérgicas más vulnerables.

Los cambios patológicos encontrados en el hipocampo (pérdida neuronal, gliosis) podrían estar, por tanto, en relación con el tiempo de evolución de la epilepsia (Mathern et al, 1995 A).

En este tipo de lesiones se aducen varios procesos que pueden ayudar a perpetuar la epilepsia: el kindling y la epileptogénesis secundaria. Son fenómenos no idénticos, aunque relacionados entre sí:

- El kindling consiste en la epileptogénesis producida por descargas subumbrales a una frecuencia adecuada; se ha demostrado en la rata y en otras especies animales, pero con mayor dificultad a medida que se asciende en la escala filogenética; no ha podido evidenciarse en humanos (Moshé et al, 1988).

- La epileptogénesis secundaria consiste en la generación de un foco secundario capaz de ocasionar clínica epiléptica, aunque se haya extirpado el foco



primario; esto se denomina foco en espejo (Morrell, 1985). Hay consenso en cuanto a que esto ocurre en humanos, pero es un fenómeno muy infrecuente (Hiyoshi et al, 1992), aunque detectable en el sistema límbico; al parecer, una vez que se ha extirpado el foco primario, el secundario se inactiva (Moshé, et al, 1993).

Clásicamente se estableció una relación entre la ETM y las crisis febriles. (Falconer, 1971 A), si bien hay autores que han puesto en duda este hallazgo: algunos pacientes con ETM no tienen historia de crisis febriles (French et al, 1993), y las crisis prolongadas en animales de corta edad no producen esclerosis hipocámpica necesariamente (Okada et al, 1984). En todo caso, estos estudios adolecen de limitaciones metodológicas. En trabajos posteriores sobre series de pacientes con ETM sí se encuentra la asociación con factores de riesgo presentes en la infancia: hasta un 66 % de los pacientes tienen antecedentes de crisis febriles prolongadas (So et al, 1989 A y B; Cendes et al, 1993 A y B; French et al, 1993; Hudson et al, 1993; Williamson et al, 1993; Hufnagel et al, 1994) y otras entidades patológicas en los primeros meses o años de vida, como traumatismo o infección (Mathern et al, 1995 B). Además, desde el punto de vista morfológico hay evidencia con respecto a la progresión de la enfermedad, tanto antes como después del inicio de las crisis (French et al, 1993; Mathern et al, 1995 A).

Desde el punto de vista etiológico, también es de interés la asociación descrita entre la esclerosis hipocámpica y las microdisgenesias (Meencke y Veith, 1992), las lesiones displásicas como hamartomas y heterotopias y, aunque con menor frecuencia, las neoplasias (Levesque et al, 1991). Tanto estas asociaciones, como la mayor presencia de antecedentes familiares de epilepsia y de crisis febriles, sugieren una predisposición genética o congénita para padecer la enfermedad. Un trastorno congénito o familiar podría ser el precursor necesario que diera lugar al daño temprano,



caracterizado por la pérdida neuronal y la reorganización características de la ETM. Apoya esta hipótesis el hallazgo de la dispersión de la lámina dentada en la esclerosis hipocámpica, que en sí puede ser displásica (Houser et al, 1992). No obstante, se ha provocado dispersión laminar en ratas normales mediante la inducción de epilepsia hipocámpica (Mello et al, 1992).





FACTORES GENÉTICOS

Los avances en la genética de la epilepsia son cuantiosos, pero aún no se han plasmado apenas en la práctica clínica habitual. Las dificultades se multiplican cuando pasamos de enfermedades mono a poligénicas. Con la identificación de factores genéticos subyacentes en la epilepsia, se podrán confirmar los diagnósticos mediante análisis moleculares, a partir de muestras de sangre periférica. Otro enfoque no menos interesante en este ámbito de la investigación es la farmacogenómica. Se buscan nuevas dianas para los fármacos antiepilépticos (FAE) y factores predictivos que permitan elegir el fármaco más adecuado para cada caso.

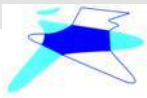
El porcentaje de epilepsias monogénicas es muy reducido. En todo caso, el estudio de las familias portadoras permite analizar la génesis y el mantenimiento de la epilepsia; en muchas ocasiones, el gen defectuoso no genera las crisis directamente, sino de forma indirecta actuando sobre la excitabilidad de las neuronas.

Clásicamente, se ha asociado la ELT con crisis parciales. Nos centraremos en la genética de los síndromes caracterizados por epilepsia parcial, pues podrían formar parte del diagnóstico diferencial de la ELT.

La primera epilepsia parcial atribuida a herencia monogénica fue la frontal nocturna autosómica dominante. El gen defectuoso se localiza en el cromosoma 20 (Scheffer et al, 1995; Steinlein et al, 1995). Sus características semiológicas difieren de las que presenta la ELT (crisis frontales, parciales o generalizadas, nocturnas), por lo que no suele formar parte del diagnóstico diferencial de la ELT.

Se han descrito dos síndromes de epilepsia temporal hereditarios:

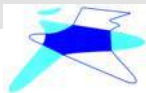
La ELT familiar es frecuente pero rara vez detectada. Se inicia en la adolescencia o al principio de la edad adulta (media de 19 años). Se detectó en un principio a partir



de un estudio con gemelos, y cada vez se localizan más familias afectas (Berkovic et al, 1994, 1996, 1998). Los pacientes tienen las auras clásicas de la epilepsia temporal mesial, con componente psíquica o autonómica; rara vez son parciales complejas; tampoco se suelen generalizar secundariamente. El EEG interictal no suele mostrar alteraciones, y en la RM de alto campo no se detectan alteraciones hipocámpicas. En general, la epilepsia es leve y tiene buena respuesta al tratamiento médico; en muchos casos no llega a diagnosticarse, pues los pacientes no acuden al clínico, al parecerles “normales” sus crisis. Esta enfermedad tiene una herencia autosómica dominante con una penetrancia del 60 %, con severidad variable incluso en una misma familia.

La ELT autosómica dominante con alucinaciones auditivas está ligada al cromosoma 10q24 (Cendes et al, 1998; Poza et al, 1999; Gambardella et al, 2000; Winawer et al, 2002). Se desconoce cómo el gen comprometido (inactivador de glioma -LGI1-) provoca crisis parciales (Gu et al, 2002; Kalachikov et al, 2002). Los pacientes afectados tienen crisis parciales originadas en el lóbulo temporal lateral, generalmente parciales simples, con alucinaciones auditivas, pero pueden presentar afasia, vértigo y fenómenos visuales. En ocasiones las crisis son parciales complejas o generalizadas (Cendes et al, 1998; Gambardella et al, 2000; Winawer et al, 2000). Existe heterogeneidad genética en este síndrome, pues hay familias que no portan la mutación en el cromosoma 10q ni en el gen LGI1 (Morante-Redolat et al, 2002; Santos et al, 2002); algunas de ellas tienen crisis de inicio temporal mesial.

El síndrome de epilepsia autosómica dominante con crisis febriles plus muestra un origen genético de las crisis febriles. La asociación entre estas y la esclerosis mesial es notoria. Pero las crisis en estas familias suelen ser generalizadas (Lopes-Cendes et al, 2000; Wallace et al, 2002), si bien se han descrito variantes con crisis parciales (Abou-Khalil et al, 2001; Depondt et al, 2002; Ward et al, 2002). Se han detectado al menos



cuatro loci implicados, y parece deberse a mutaciones de los canales de sodio (Abou-Khalil et al, 2001; Ito et al, 2002; Spampanato et al, 2003). Disponemos de datos sobre dos familias con crisis parciales del lóbulo temporal, pero en ninguna se detectó ETM (Depondt et al, 2002; Ward et al, 2002).

Aún se desconoce la alteración local que desencadena las crisis parciales en los síndromes citados; los avances en este campo llevarán a modificar la clasificación de las epilepsias idiopáticas y sintomáticas.

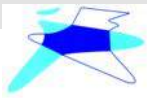
En otras ocasiones, la lesión causal de las crisis se identifica con facilidad. Tal es el caso de la esclerosis tuberosa, enfermedad autosómica dominante (con frecuentes mutaciones esporádicas), en la que el paciente desarrolla malformaciones corticales epileptógenas evidenciables. Otras patologías heredables que cursan con epilepsia parcial y lesiones objetivables son: cavernomatosis familiar ligada al cromosoma 7q (Marchuk et al, 1995), heterotopia periventricular familiar ligada al cromosoma Xq28 (Eksioglu et al, 1996), heterotopia en banda subcortical dominante ligada al cromosoma X (des Portes et al, 1998).

La ELT con ETM se engloba entre las epilepsias parciales criptogénicas/sintomáticas, un grupo heterogéneo de entidades frecuentes. Se detectan en muchos casos factores adquiridos evidentes como daño perinatal, crisis febriles prolongadas, traumatismos cráneo-encefálicos e infecciones del sistema nervioso. Pero parecen también existir factores genéticos que contribuyen (Andermann, 1982). Lo habitual es no encontrar una historia familiar florida de epilepsia. En los estudios se detecta una frecuencia aumentada de crisis o focalidad epileptógena en el EEG en familiares, compatibles con un modelo multifactorial de herencia (Andermann, 1982; Treiman, 1989).



Se progresa lentamente en el estudio de los factores genéticos de la ELT. En algunos pacientes que asocian esclerosis hipocámpica y que tuvieron crisis febriles en la infancia sí suele haber historia familiar florida de crisis febriles. En estas familias, la ELT se detecta en uno o en muy pocos de los afectados (Maher y McLachlan, 1995). Por todo lo anteriormente citado se acepta una componente poligénica en la epilepsia temporal mesial farmacorresistente; los portadores tenderán a desarrollar la enfermedad. No se trata de un solo gen, sino de la asociación de varios.





MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las descripciones exhaustivas de los aspectos clínicos de la ELT se han realizado casi exclusivamente a partir de pacientes con crisis resistentes a la medicación susceptibles de estudio para tratamiento quirúrgico. Las crisis suelen iniciarse al final de la primera década de la vida, y en un principio responden a la medicación. La evolución es buena durante varios años, pero las crisis, ya resistentes a los fármacos antiepilépticos, recurren en la adolescencia o al inicio de la edad adulta. Como hemos visto, la mayoría de los pacientes que cumplen este perfil tienen antecedentes de crisis febriles complicadas u otros procesos patológicos precipitantes (French et al, 1993; Mathern et al, 1995 B).

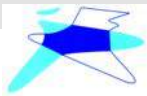
Las características clínicas ictales de las crisis temporales mesiales tienen componentes objetivas (signos) y subjetivas (síntomas). Las subjetivas son las auras. Muy frecuentes, se presentan en más del 90 % de los pacientes (King y Ajmone-Marsan, 1977; French et al, 1993). Pueden representar la primera manifestación de una crisis parcial compleja, o permanecer aisladas como crisis parciales simples (Sperling et al, 1989 A; Sperling y O'Connor, 1990). El tipo de aura que predomina claramente consiste en sensaciones viscerales, por lo general en epigastrio y con una trayectoria ascendente de los síntomas (Magnus et al, 1954; Van Buren, 1963; Wieser, 1986 A; Duncan y Sagar, 1987; Palmieri y Gloor, 1992; French et al, 1993). La sensación de temor es la segunda en frecuencia, aunque a gran distancia de la anterior. Otras auras que pueden presentarse son: déjà vu, jamais vu, micropsia, macropsia, alucinaciones olfatorias, despersonalización (French et al, 1993). Algunas auras pueden provocar alteraciones no perceptibles por el paciente. En la ETM no se contemplan las alucinaciones visuales estructuradas ni las alucinaciones auditivas (estas últimas sí



aparecen en las crisis temporales laterales), pero sí gran variedad de experiencias psíquicas, entre las que debemos destacar, al margen de las ya expuestas: alteraciones emocionales (generalmente miedo y ansiedad, pero en ocasiones tristeza, soledad, enfado, felicidad, excitación sexual, etc), amnesia aislada, alucinaciones gustatorias. Cuando aparece agresividad, suele manifestarse como resistencia imprecisa al explorador; rara vez como furia o agresividad con objetivo.

Las manifestaciones objetivas de la ETM, descritas por los observadores directamente o mediante grabaciones en vídeo, suelen comenzar cuando el paciente ya ha perdido la conciencia. Generalmente se inician con inmovilidad, mirada fija y midriasis. Con escasa frecuencia permanece una cierta conciencia, suficiente para acatar órdenes sencillas durante esta fase de la crisis; en estos casos el foco suele ser temporal derecho. La crisis puede finalizar aquí (ausencia del lóbulo temporal), pero es más frecuente que se siga de actividad motora coordinada semivoluntaria: automatismos. De ellos, los oro-alimentarios son muy característicos; durante estos los pacientes mastican, tragan, lamen, rechinan los dientes, etc. Estas maniobras pueden ser tan marcadas que incluso se hagan audibles en las grabaciones de vídeo. Tampoco son raros los automatismos estereotipados consistentes en maniobras torpes, manipulación y gesticulación. Otros actos automáticos menos frecuentes son: vocalizar (Yen et al, 1996), escupir (Hecker et al, 1972) y pedalear (Sussman et al, 1989); estos automatismos no son localizadores.

En ocasiones, cuando se inicia la componente compleja de la crisis, el paciente continúa con la actividad previa (pasar páginas de un libro, masticar un chicle, incluso conducir).



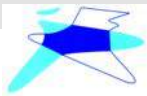
La frecuencia con que aparecen las manifestaciones citadas en las crisis temporales fueron estudiadas ya hace más de 40 años por Lennox (1960): motoras en el 43 %, comportamiento automático en el 32 %, alteraciones psíquicas en el 25 %.

La duración de las crisis parciales complejas es muy variable, pero no suelen prolongarse más de dos minutos (con frecuencia son instantáneas); a excepción de las ausencias, se suelen seguir de un postcrítico confusional prolongado (Adams et al, 1997). Aproximadamente un tercio de los pacientes con crisis parciales complejas presentaran crisis generalizadas tonico-clónicas secundarias.

Se han buscado características de las crisis que sean lateralizadoras o localizadoras, como manifestaciones motoras hemicorporales, verbales, y hallazgos postictales.

La desviación oculocefálica se ha considerado manifestación ictal durante mucho tiempo (Gowers, 1885; Penfield y Jasper, 1954; Ajmone-Marsan y Ralston, 1957), pero su capacidad lateralizadora, particularmente en la EMT, se ha cuestionado (Robillard et al, 1983; Ochs et al, 1984; Quesney, 1986; Wyllie et al, 1986). Podemos encontrar estudios que dan o no valor lateralizador a la desviación de la cabeza y/o de los ojos en la ELT, en función del momento en que se presenten (Wyllie et al, 1986; Jayakar et al, 1989; Kotagal et al, 1989; Fakhoury y Abou-Khalil, 1995). La desviación temprana, discreta, puede ser ipsilateral al foco epiléptico, mientras que la desviación forzada oculocefálica que acontece después durante la crisis, generalmente como preludeo de una generalización secundaria, casi siempre es contralateral.

La postura tónica o distónica unilateral se presenta en el 15 – 70 % de los pacientes, y es un dato fiable de origen contralateral de la crisis (Kotagal et al, 1989; Newton et al, 1992 A; Fakhoury y Abou-Khalil, 1995). Los estudios con tomografía computerizada con emisión de fotón único durante las crisis del paciente (SPECT



crítico) han permitido asociar las posturas distónicas con una actividad incrementada en los ganglios basales ipsilaterales al foco epiléptico (Newton et al, 1992 A); se han considerado un signo lateralizador “nuevo”, pero su descripción se publicó hace más de 40 años (Magnus et al, 1954; Ajmone-Marsan y Ralston, 1957). La postura distónica contralateral puede interesar al miembro inferior, e incluso a la cara, y con frecuencia se asocia con automatismos ipsilaterales (Kotagal et al, 1989).

Los automatismos ipsilaterales aislados no son tan localizadores como las posturas distónicas (Kotagal et al, 1989). Por el contrario, la paresia ictal contralateral sí puede considerarse un dato lateralizador fiable (Oestreich et al, 1995).

Los vómitos de origen comicial en la ETM se han asociado a crisis origen en el lóbulo temporal derecho (Mitchel et al, 1983; Kramer et al, 1988; Kotagal, 1991).

Las crisis oculógiras suelen tener origen en el lóbulo ipsilateral (Benbadis et al, 1996).

Las alteraciones del lenguaje durante las crisis no se han estudiado de forma detallada. Tanto la afasia como la supresión de lenguaje ictales se han asociado al inicio de la crisis en el lóbulo temporal dominante para el lenguaje (Abou-Khalil et al, 1994; Fakhoury et al, 1994). La vocalización ictal se considera no lateralizadora (Yen et al, 1996), mientras que la verbalización coherente puede considerarse como originaria del lóbulo temporal no dominante para el lenguaje (Yen et al, 1996).

Persiste la controversia con respecto al potencial lateralizador de la afasia poscrítica en la ETM. Podemos encontrar contradicciones en la literatura: desde considerarla un localizador preciso de crisis originadas en el lóbulo temporal dominante (King y Ajmone-Marsan, 1977), hasta negar su capacidad para situar el foco (Theodore et al, 1983). Esta contradicción se debe en parte a cuestiones metodológicas. El déficit del lenguaje poscrítico suele aislarse difícilmente de la confusión, y puede pasar



desapercibido a pesar de que se busque de manera adecuada por un examinador entrenado. En todo caso, sí parece adecuada considerarlo como lateralizador (situando el foco en el lóbulo temporal dominante para el lenguaje), basándonos en estudios en los que la exploración de los pacientes se centró en su función verbal poscrítica (Privitera et al, 1991; Fakhoury et al, 1994). También pueden observarse déficits motores unilaterales poscríticos en la ETM; el origen de la crisis, que suele tener una componente distónica prominente, es contralateral al lado afectado.

La desorientación temporo-espacial sugiere origen crítico en lóbulo temporal derecho.

Las crisis temporales mesiales en el contexto de una ETM no son distintas de las provocadas por otras lesiones temporales mesiales, por lo que no caracterizan el síndrome en sí, pero suponen un rasgo típico del mismo. Esto se ha puesto en duda: podrían diferenciarse las crisis debidas a ETM de las producidas por otras etiologías (Saygi et al, 1994). Si bien parecen ser los automatismos de miembro unilateral, las posturas distónicas contralaterales, y los automatismos oromandibulares, más frecuentes en la ETM y menos en los casos de neoplasia, aún es pronto para llegar a conclusiones.

En ocasiones, los pacientes dejan de experimentar crisis a medida que progresa la enfermedad; esto puede deberse a la amnesia retrógrada que provocan (Engel, 1989 A). Esta situación se presenta durante la monitorización del paciente con vídeo-EEG: avisa de su crisis, se desencadena y luego niega haber avisado.

Tras las crisis mesiales suele seguirse un periodo postictal sintomático, de duración variable, que permite distinguir las de otras crisis extratemporales con postcríticos breves o sin ellos (Williamson et al, 1985; Williamson, 1986; Ho et al, 1994; Williamson, 1995). El estado poscrítico puede hacerse evidente al finalizar la



crisis, por lo general seguida de relajación; pueden permanecer los automatismos. Se caracteriza por confusión, desorientación y trastornos del lenguaje. Se ha visto que la duración del periodo poscrítico que sigue a las crisis originadas en el lóbulo dominante para el lenguaje es más prolongado que si se inician en el no dominante (Privitera et al, 1991; Fakhoury et al, 1994).

Todos los signos lateralizadores citados resultan de utilidad en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con ETM farmacorresistente, si bien aún no está claro si también pueden atribuirse a otros tipos de epilepsia temporal o extratemporal, aunque fuera del síndrome de ETM parecen menos frecuentes (Gil-Nagel y Risinger, 1997; Foldvary et al, 1994; Saygi et al, 1994).

En cuanto a la epilepsia del lóbulo temporal lateral, no disponemos de series de casos extensas, por lo que no se ha podido realizar una subclasificación adecuada (Walczak, 1995). No hay muchas diferencias entre la ETM y la ELTL en lo referente a demografía y factores de riesgo (Burgerman et al, 1995). Las crisis de origen lateral se asocian con mayor frecuencia a alucinaciones visuales complejas y auditivas (Saygi et al, 1994). En lo referente a los registros EEG, se han descrito patrones ictales diferentes para la ETM y la ELTL, con los que se obtiene una clasificación correcta en más del 80 % de los casos (Walczak, 1995).

Evidencia de progresión de la enfermedad

Aún no está demostrada la naturaleza progresiva de la ETM, a pesar del hecho de que en algunos modelos animales, como el ya citado modelo de kindling, progresa claramente (Sutula et al, 1988). Los conocimientos actuales nos permiten afirmar que la muerte celular y la reorganización neuronal progresan a medida que recurren las crisis (Mathern et al, 1995 A). También sugieren progresión el periodo silente entre la posible



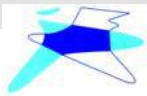
noxa y el inicio de la epilepsia, y el que transcurre desde que las crisis son tratables hasta que dejan de serlo (French et al, 1993). Se han observado otros aspectos que sugieren el potencial de progresión de la ELT: el foco epileptógeno puede no limitarse al hipocampo esclerótico; de hecho, no es rara la permanencia de auras en pacientes sometidos a una lobectomía temporal, en los que las crisis parciales complejas discapacitantes han desaparecido tras la cirugía. En un grupo de pacientes operados de ELT, de los que la mayoría tenían ETM, la persistencia de auras postoperatorias y crisis parciales complejas ocasionales se correlacionó con la duración de la epilepsia antes de la cirugía (Engel y Cahan, 1986).

En el ámbito neuropsicológico, no hay acuerdo con respecto a si la función cognitiva se deteriora de forma progresiva en los pacientes con ELT (Selwa et al, 1994). El hecho de que pueda experimentarse cierta mejoría tras una cirugía resolutive relaciona el deterioro cognitivo con las crisis (Rausch y Crandall, 1982; Novelly et al, 1984; Powell et al, 1985; Saykin et al, 1992; Chelune et al, 1993; Sperling et al, 1996; Maestu et al, 2000). Es razonable, pues, pensar que los pacientes con ELT tienen mayor riesgo de desarrollar trastornos de la personalidad, depresión y psicosis, y que los cambios progresivos específicos de la esclerosis hipocámpica puedan iniciar o exacerbar el daño neuropsicológico y psiquiátrico presente en los pacientes con ELT, hasta el punto de que estos lleguen a considerarse una característica más de ETM.

Martín et al (1998) y Maestú et al (1999) realizan sendos trabajos de revisión bibliográfica, para intentar responder a estas cuestiones. Entre sus conclusiones destacan: 1.- La etiología no puede considerarse como causa primaria del deterioro cognitivo. 2.- En cuanto a la terapia farmacológica, la mayoría de los fármacos no afectan gravemente la cognición, aunque los barbitúricos son los que más efectos adversos cognitivos producen. Otros fármacos dependen de sus niveles plasmáticos. Las



funciones cognitivas que más se afectan por los fármacos son la atención y la capacidad de memoria espacial. 3.- La edad de inicio es un factor de mal pronóstico. Los factores que habría que considerar para explicarlo son: impacto prolongado de las crisis durante los años de desarrollo intelectual, dificultades educativas debido a la presencia de crisis, fármacos con efectos adversos y gravedad de la epilepsia. 4.- En relación al tipo de crisis, las generalizadas producen mayores efectos adversos que las parciales. El tener más de un tipo de crisis y presencia de status epilépticos, también producen mayor deterioro cognitivo. 5.- Hay una clara relación directa entre duración de la enfermedad y mayor deterioro cognitivo. 6.- En general, a mayor frecuencia de las crisis, mayor deterioro cognitivo; estando este punto íntimamente ligado a la duración de la enfermedad. 7.- Las funciones que más se afectan son: a) Memoria: Sobre todo cuando la focalidad es temporal (déficit de memoria en tareas de recuerdo libre; para material verbal en lóbulo temporal dominante y material visoespacial en lóbulo temporal no dominante para el lenguaje); cuando la focalidad es frontal se afecta la memoria de trabajo. b) Atención: empeora cuando se tienen crisis generalizadas. c) Lenguaje: empeora si el foco está en lóbulo temporal dominante. d) Funciones ejecutivas: sobre todo cuando la focalidad es frontal (déficits en la planificación, inhibición y flexibilidad de la conducta, que influyen en la ejecución del acto motor).



EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Exploración neurológica

La exploración neurológica no suele mostrar anomalías, a excepción de déficit leve o moderado del tipo de memoria que reside en el lóbulo temporal afecto. Los protocolos que incluyen exploración neuropsicológica permiten detectar los defectos típicos de aprendizaje y memoria (Williamson et al, 1985). Cuando existe indicación quirúrgica, puede realizarse un test intracarotídeo de amobarbital, para demostrar que el lóbulo temporal contralateral es capaz de preservar la memoria (Rausch et al, 1993). La disfunción de las estructuras mesiales del lóbulo temporal afecto puede confirmarse mediante la inyección de amobarbital en la arteria carótida contralateral.

Estudios neurofisiológicos

Disponemos de diversas técnicas neurofisiológicas, que clasificaremos en función de su invasividad técnica. El estudio diagnóstico habitual se realiza mediante EEG no invasivo. En los casos de epilepsia farmacorresistente en que se pretenda establecer la indicación quirúrgica, la búsqueda del foco epileptógeno puede requerir procedimientos quirúrgicos de implantación de electrodos, con la intención de ser más exhaustivos en el estudio y poder definir mejor el tejido que deberá resecarse.

Estudios no invasivos

EEG de scalp: En los pacientes con ETM podemos encontrarnos con EEG rutinarios de vigilia normales, pero aún en estos casos suelen presentarse anomalías epileptógenas durante la monitorización prolongada (Williamson et al, 1993). El

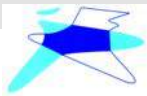


registro interictal característico muestra ondas agudas, puntas y ondas lentas. En hasta un tercio de los casos estas alteraciones son bilaterales e independientes (Engel, 1992; Wieser et al, 1993; Williamson et al, 1993). Las derivaciones basales son las que suelen registrar el foco. Si bien las puntas y las ondas agudas interictales bilaterales y sincronas no caracterizan al síndrome de ETM, sí son frecuentes; además, en ocasiones se detectan también puntas frontales bilaterales, a las que no se atribuye significado clínico (Sadler y Blume, 1989).

El registro típico del inicio de la crisis consiste en descargas rítmicas unilaterales a 5 – 7 Hz, preferentemente en una derivación basal, por lo general en los 30 primeros segundos tras el comienzo de la clínica (Risinger et al, 1989). Los patrones críticos característicos pueden ayudar a diferenciar la ETM de otras epilepsias temporales (Ebersole y Pacia, 1996). Las auras no suelen asociar anomalías EEG, si bien durante este intervalo pueden desaparecer las puntas interictales. Los registros EEG ictales dan menores datos de lateralización que los interictales, debido a artefactos durante las crisis, e incluso lateralizaciones falsas en raras ocasiones (Boon et al, 1991). En la práctica, no se suele obtener una clara localización del lugar de inicio de las crisis; por ello, se han de valorar en su conjunto todos los datos EEG, junto con las aportaciones clínicas y de neuroimagen (Hess, 1987).

Las crisis temporales neocorticales difunden a mayor velocidad. Deben sospecharse si se registra actividad rápida de bajo voltaje, o lenta rítmica a 2-5 Hz. (Ebersole y Pacia, 1996; Pacia y Ebersole, 1997). El EEG de scalp puede no ser lateralizador.

En los casos de lesión epileptógena (tumores o cavernomas), el EEG de superficie tiene menor sensibilidad para detectar anomalías focales (Fisher-Williams, 1987) y prácticamente nula especificidad (Kiloh et al, 1981); sin embargo, es útil y nos puede



ofrecer un cierto grado de correlación entre hallazgos EEG y localización de la lesión (Boon et al, 1991). A pesar de que hay un porcentaje de pacientes (hasta un 20%) que pueden presentar signos de bilateralidad, esto no es índice de mal pronóstico (Cascino et al, 1993).

Estudios invasivos

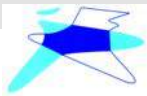
Los estudios invasivos, en general, no están indicados (Boon y Williamson, 1989) dado el alto porcentaje de correlación que se puede obtener entre lesión y posible zona epileptógena con estudios EEG superficiales o con electrodos semiinvasivos a través del foramen oval en casos de lesiones en lóbulo temporal, para controlar las áreas mediales ipsilaterales y contralaterales a la lesión (Elger y Wieser, 1987), pues son los lugares donde con mayor frecuencia se generan focos epileptógenos secundarios (Drake et al, 1987). Estos electrodos además pueden mantenerse durante el acto quirúrgico con el fin de controlar la resección quirúrgica en el caso de que haya una importante actividad epileptógena contralateral a la lesión. El objetivo es establecer una correlación electroclínica estricta sobre el inicio y propagación de la descarga epiléptica (Bancaud et al, 1965).

www.neurorgs.com

Pruebas neurofisiológicas que se realizan antes de la cirugía: electrodos intracraneales

En el estudio Vídeo-EEG se utilizan electrodos de superficie adicionales, nasofaríngeos, esfenoidales, nasoetmoidales o supraorbitarios, con la finalidad de mejorar el campo y la capacidad localizadora del EEG convencional.

Sin embargo, las técnicas neurofisiológicas convencionales referidas, aunque tienen una capacidad diagnóstica importante, adolecen de limitaciones en cuanto a su



capacidad delimitadora del complejo lesivo-epileptógeno (CLE). De ahí la necesidad de explorar en regiones más próximas al teórico CLE mediante otros tipos de electrodos intracraneales. Estos estudios se llevan a cabo en Unidades de Cirugía de la Epilepsia (UCEs), pues se requiere una experiencia suficiente tanto del neurocirujano como del neurofisiólogo que interprete los trazados. Suponen un grado variable de invasividad y, por tanto, asumir ciertos riesgos quirúrgicos. Hay que tener en cuenta que el riesgo es pequeño, pero similar en algunos casos al de la propia cirugía resectiva, y que incrementa los costes del estudio preoperatorio. Sin embargo, los electrodos intracraneales aumentan el porcentaje de pacientes libres de crisis, disminuyen las posibilidades de déficits funcionales postoperatorios y aumenta el número de pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento quirúrgico (Ojeman, 1985, 1987).

Los más frecuentemente utilizados y mayoritariamente admitidos son los siguientes:

1. - Electrodos de foramen oval (EFO).- Diseñados por H.G.Wieser (Wieser et al, 1985), se colocan mediante punción del ganglio de Gasser a través del agujero oval, bajo anestesia general y con control radioscópico. Los electrodos quedan situados en la cisterna ambiens, a lo largo de la cara interna de uncus y región amígdalo-hipocámpica.

Estos electrodos (bilaterales, con 4-8 contactos) superan a los esfenoidales en cuanto a la calidad del registro y a su localización más precisa y extensa. Pero su ventaja mayor es que, para la exploración de las regiones temporales profundas, permite sustituir las técnicas complejas de implantación de electrodos profundos existentes hasta ahora.

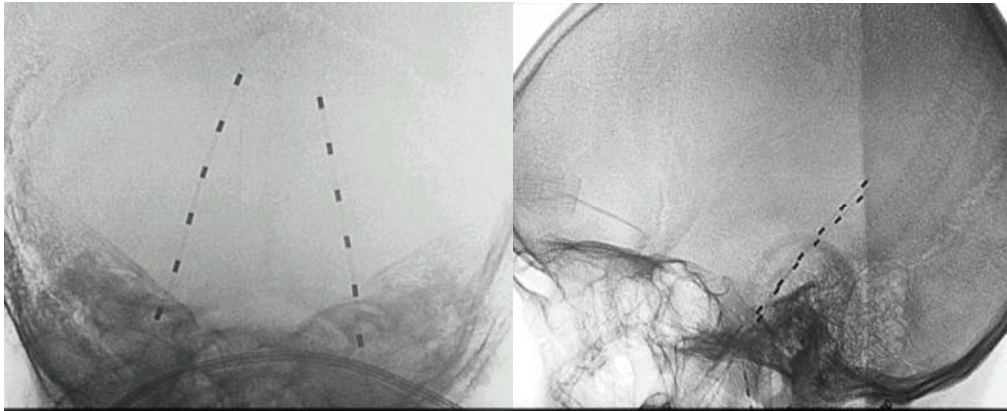
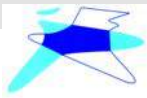


FIGURA 2. ELECTRODOS DE FORAMEN OVAL
Radiografías de control antero-posterior y lateral de cráneo

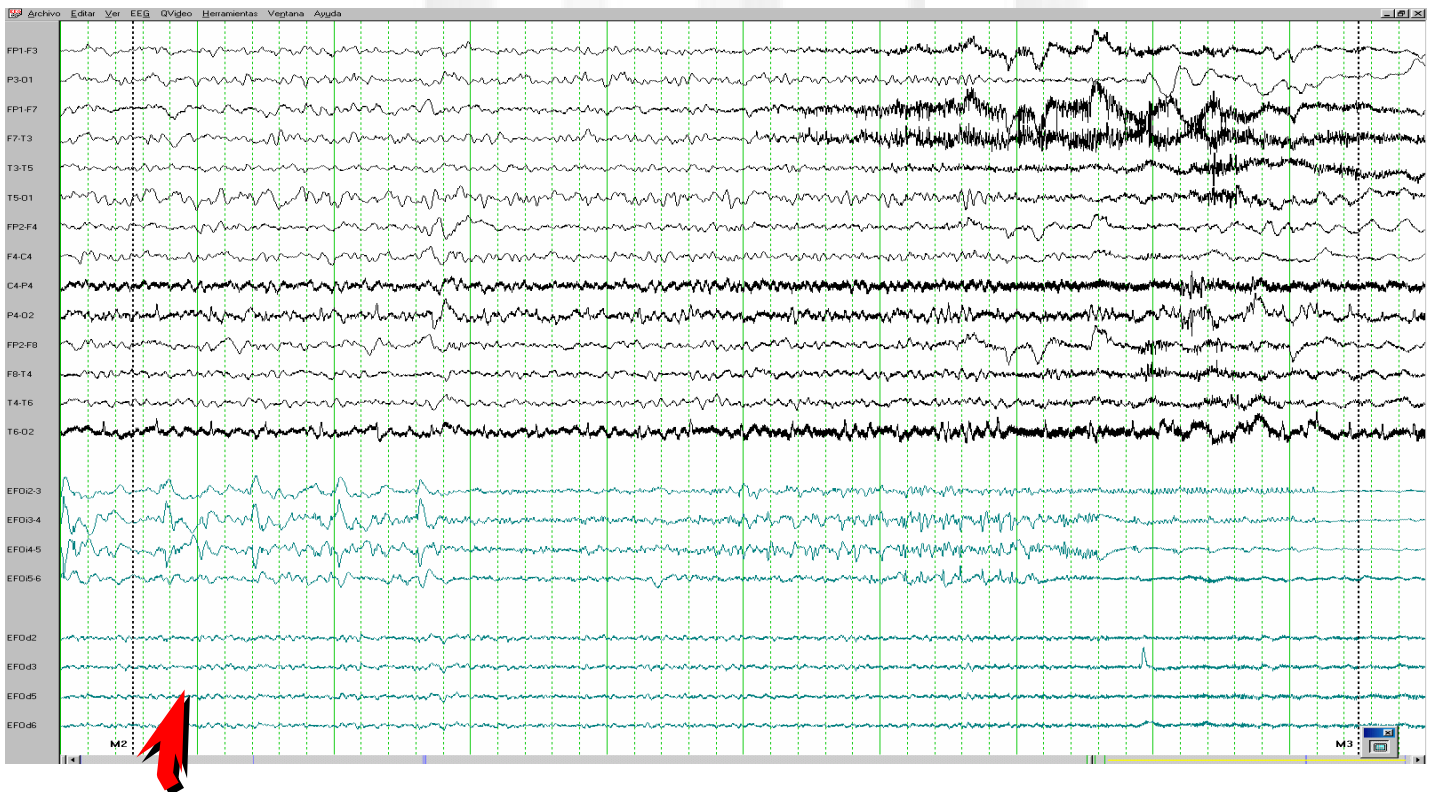
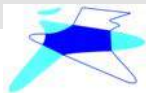


FIGURA 3. REGISTRO DE VÍDEO-EEG
Trazado de scalp (líneas de trazado en negro) con electrodos de foramen oval (en verde); se aprecia el inicio de una crisis (flecha) exclusivamente en estos últimos.



2. - Electrodos Subdurales.- Por lo general, su colocación está indicada cuando la actividad epileptógena electroclínica está pobremente localizada, es multifocal o está próxima a regiones corticales funcionalmente importantes. La finalidad es múltiple:

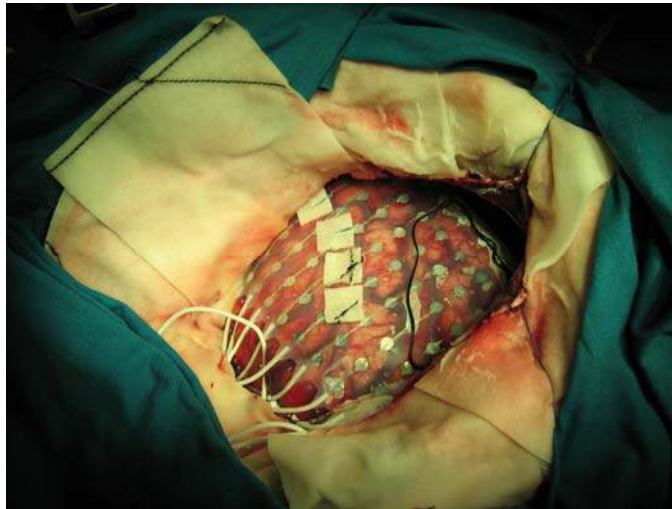
1. - Registrar actividad intercrítica.
2. - Recoger y mapear crisis espontáneas.
3. - Localizar funciones corticales mediante estimulación eléctrica.
4. - Mapear los potenciales evocados somatosensoriales de la corteza postrolándica.

La colocación y retirada de las mantas o redes de electrodos requiere una amplia craneotomía. La forma de estos electrodos puede ser muy variada, desde unas tiras de 2 a 8 contactos a planchas rectangulares o cuadradas de 8 a 64 contactos, en forma de mantas o redes (García de Sola, 2003 A).

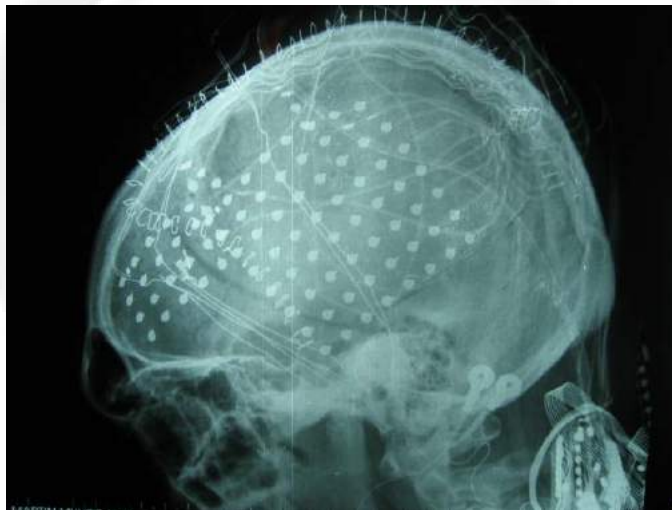
Su uso está especialmente indicado en epilepsias extratemporales, y en general en casos en que se precisan estudios funcionales (Engel, 1987 A; Lüders et al, 1987 ; Ojeman y Engel, 1987; Boon y Williamson, 1989).



A



B



www.neurorgs.com

FIGURA 4. ELECTRODOS SUBDURALES

A: craneotomía que muestra una manta subdural de 64 contactos. B: radiografía lateral de cráneo de control tras la colocación de mantas subdurales

3. - Electrodos profundos.- Talairach y Bancaud (1967, 1973, 1974) generaron una compleja metodología para la colocación de electrodos profundos, con el objetivo de delimitar la zona epileptógena a reseca quirúrgicamente. La exploración neurofisiológica fue denominada Estereoelectroencefalografía (Bancaud, 1959; Bancaud et al, 1965).



Para llevarla a cabo diseñaron una guía estereotáctica que permite la implantación de electrodos ortogonales a la corteza cerebral en los tres ejes del espacio. Los electrodos se implantan de acuerdo con el Atlas Estereotáxico de Talairach (Talairach et al, 1967; Talairach y Tournoux, 1988) de forma que en todo momento se conocen las regiones que se están explorando. Al tener direcciones paralelas, se facilita la comprensión de los hallazgos neurofisiológicos y su correlación anatómica.

Spencer (1981) desarrolló una forma no ortogonal de implantación de los electrodos para explorar las epilepsias temporales, que consiste en entrar por vía occipital y seguir el eje anteroposterior del hipocampo. Con sendos electrodos se puede explorar bilateralmente ambas regiones temporales mesiales.

La colocación de múltiples electrodos (5-15) con varios contactos cada uno (5-10), de acuerdo con la hipótesis elaborada acerca del origen e irradiación de la descarga epiléptica, es el método de elección en aquellas epilepsias “difíciles” en que precisemos estudiar los componentes de bilateralidad (frontales o temporales) o demostrar la localización exacta de la zona epileptógena (encrucijada temporo-parieto-occipital, o regiones subcorticales, por ejemplo).

Los registros con electrodos profundos demuestran la presencia de descargas ictales hipersincrónicas sin clínica objetivable asociada (Sperling y O'Connor, 1990).

En la actualidad, la mejoría en la neuroimagen morfológica y funcional hace que la necesidad de investigar con electrodos profundos se limite a casos complejos de epilepsias preferentemente extratemporales (Engel, 1996 B).

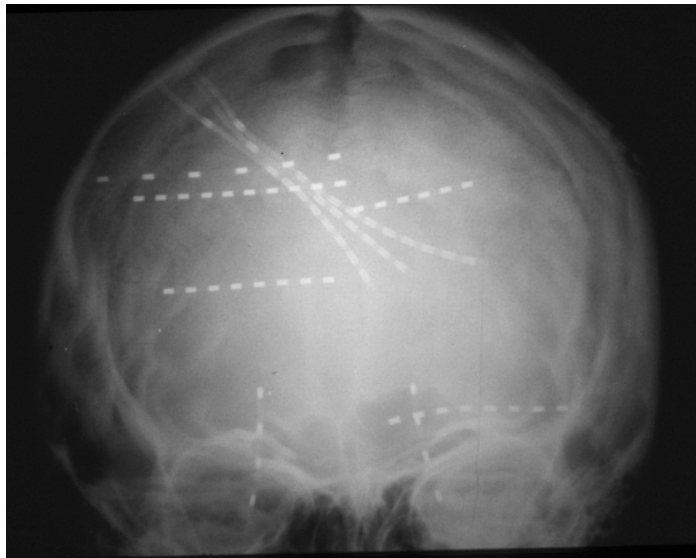
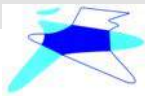


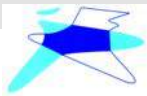
FIGURA 5. ELECTRODOS PROFUNDOS

Radiografía de control tras colocación de electrodos de foramen oval y profundos

4. – Microelectrodos.- Son, en el momento actual, una técnica de exploración experimental. La finalidad es profundizar en el estudio del complejo lesivo-epileptógeno, observando las correlaciones que pudieran existir entre la actividad epileptógena observada durante la ECoG intraoperatoria, los estudios de microorganización cerebral y registros intraoperatorios con microelectrodos (Halgren et al, 1978; Heit et al, 1985; Menéndez de la Prida et al, 2001).

Pruebas neurofisiológicas que se llevan a cabo en el acto quirúrgico terapéutico

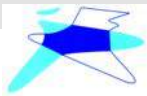
Electrocorticografía.- H. Jasper la diseñó para efectuar el registro directo de la actividad eléctrica de la corteza cerebral durante el acto quirúrgico, con la finalidad de precisar la localización y extensión del área epileptógena a resear (Walker, 1982). Es imprescindible una estrecha colaboración entre el neurofisiólogo y el neurocirujano, así como tener muy en cuenta los efectos de las diferentes medicaciones anestésicas sobre dicha actividad EEG (García de Sola, 2003 A).



Su capacidad para localizar la zona epileptógena se ha puesto en duda (Ajmone-Marsan, 1980), pero también se ha defendido ampliamente (Ojeman, 1992, 1993). En una revisión realizada por Spencer (1993) el 63% de las UCEs la utilizaban, pero solamente el 54% de ellas modificaban la resección quirúrgica en el lóbulo temporal de acuerdo con los datos aportados por la ECoG.

La polémica respecto a la utilidad de la ECoG como prueba principal en la que se basa la resección tallada dentro del lóbulo temporal, frente a la lobectomía estándar, tiene su origen en la similitud de resultados encontrados aplicando una u otra técnica. Uno de los estudios más serios que ponen en duda la utilidad, en este sentido, de la ECoG, fue el realizado por Cascino et al (1995); en él analizan los resultados en 165 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal sin lesión en la RM de origen tumoral o vascular. Correlacionaron los hallazgos ECoG, de RM (estudios volumétricos de hipocampo) y resultados quirúrgicos en cuanto a control de las crisis. El tratamiento quirúrgico fue una resección ántero-medial, incluyendo parte anterior de neocortex y estructuras mediales. La ECoG se realizó a nivel neocortical (tiras de electrodos) y mesial (electrodos profundos). Se clasificó a los pacientes de acuerdo con los hallazgos ECoG en epilepsia mesial, neocortical o ambas, según el origen de las descargas epileptógenas. La extensión de la resección del neocortex fue guiada por ECoG. Sus conclusiones más destacadas fueron: 1.- La localización de la actividad epileptogénica no tiene relación con el pronóstico. 2.- La localización de la actividad epileptógena a nivel mesial o neocortical no tiene relación con los hallazgos de la RM. 3.- La extensión de la resección neocortical no guarda relación con el pronóstico. 4.- La presencia o no de actividad epileptogénica en la ECoG post-resección no guarda relación con el pronóstico.

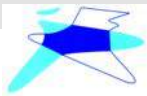
Pero, sobre todo, esta polémica no está resuelta si se atiende a las posibilidades de



afectación de la memoria y lenguaje. Hay autores que sostienen que una lobectomía estándar respeta estas zonas (Falconer, 1971 B; Engel et al, 1983), mientras que otros son defensores de la resección tallada, para respetar dichas áreas, que además pueden variar con cada individuo (Ojeman, 1979).

El registro de crisis espontáneas es fortuito y no se pretende en la electrocorticografía aguda, dado que el paciente se encuentra con la corteza cerebral expuesta. Sin embargo, con la estimulación eléctrica se pretende, cuando se realiza con anestesia local, la localización funcional motora, sensitiva o del habla.

La evolución de los conceptos, metodologías y técnicas en las diferentes UCEs ha llevado a la conclusión de que el registro de las crisis espontáneas ofrece más seguridad que el registro intercrítico en cuanto a la localización del foco epileptógeno. Esto, al igual que es válido para el EEG de superficie, lo es para el estudio ECoG. En este sentido, la existencia de una amplia zona lesivo-epileptógena, las dudas de bilateralidad o la proximidad de regiones funcionalmente importantes, puede indicar la colocación de mantas subdurales o de electrodos profundos. La exploración neurofisiológica se lleva a cabo varios días después, con el paciente en condiciones normales y siguiendo las técnicas de ECoG descritas (electrocorticografía crónica o estereoelectrocorticografía). El registro de crisis, espontáneas o tras estimulación, garantizará la correcta localización de la zona epileptógena a resecar.



Estudios de imagen

Tomografía axial computerizada (TAC)

Sus aplicaciones son limitadas en el estudio de la epilepsia farmacorresistente. Su capacidad para definir tejidos duros la hace interesante a la hora de demostrar calcificaciones (por ejemplo en los casos de esclerosis tuberosa o síndrome de Sturge-Weber) como complemento de la RM. También resulta de utilidad como prueba perioperatoria para el despistaje de hemorragias, hidrocefalia u otros grandes cambios estructurales.

Resonancia magnética (RM)

La resonancia magnética se ha convertido en la técnica de imagen de elección para el estudio de la epilepsia. (Berkovic et al, 1991; Williamson et al, 1993; Kuzniecky y Jackson, 1995). Entre sus ventajas debemos destacar su inocuidad, sensibilidad y especificidad superiores a las que ofrece la TAC, así como su alta resolución anatómica.

En los protocolos de epilepsia deben incluirse proyecciones sagitales potenciadas en T1 para examinar las estructuras de la línea media, e imágenes en T2 por su capacidad de detección de estructuras ricas en agua y hierro. En función de cada caso, podrán emplearse imágenes eco-gradiente y/o contraste.

El estudio del hipocampo se realiza mediante secuencias volumétricas con cortes de 1-1,5 mm. Algunos investigadores hacen uso del análisis volumétrico para detectar asimetrías (Cascino et al, 1991), pero esta técnica no está aceptada por todos. Con ella también detectaremos pequeñas displasias corticales. También son rutinarias las secuencias FLAIR (fluid attenuated inversión recovery), para obtener imágenes similares a T2 pero sin la distorsión provocada por el líquido cefalorraquídeo (LCR).



En adultos, los hallazgos más frecuentes son la esclerosis temporal mesial (esta técnica será sensible y específica cuando la pérdida neuronal en hipocampo alcance el 50 %, por lo que podremos encontrarlos con estudios normales) y pequeños tumores.

Con menor frecuencia, también podrán diagnosticarse:

- Malformaciones vasculares
- Malformaciones del desarrollo (habitualmente en pacientes pediátricos)
- Daño perinatal (por lo general en pacientes pediátricos)
- Enfermedades neurocutáneas
- Procesos inflamatorios
- Procesos infecciosos
- Trastornos del metabolismo
- Secuelas postraumáticas
- Secuelas postquirúrgicas
- Enfermedades neurodegenerativas

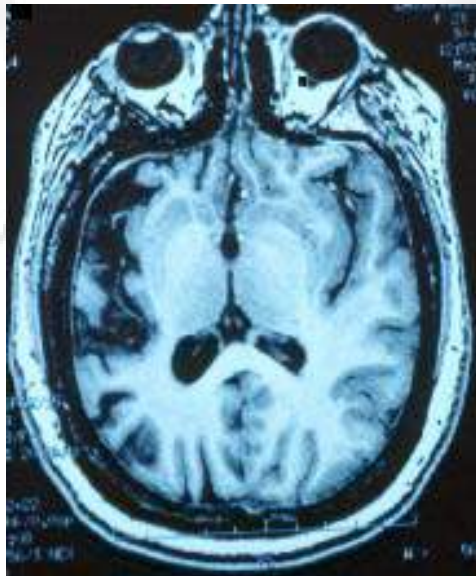


FIGURA 6. RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL : DISGENESIA CORTICAL TEMPORAL DERECHA EXTENSA (Corte axial)



La esclerosis hipocámpica es la lesión más frecuente y característica de los pacientes epilépticos. Los hallazgos esperables son: 1) atrofia hipocámpica; 2) hiperintensidad en las imágenes potenciadas en T2; 3) hiperintensidad en imágenes en FLAIR.

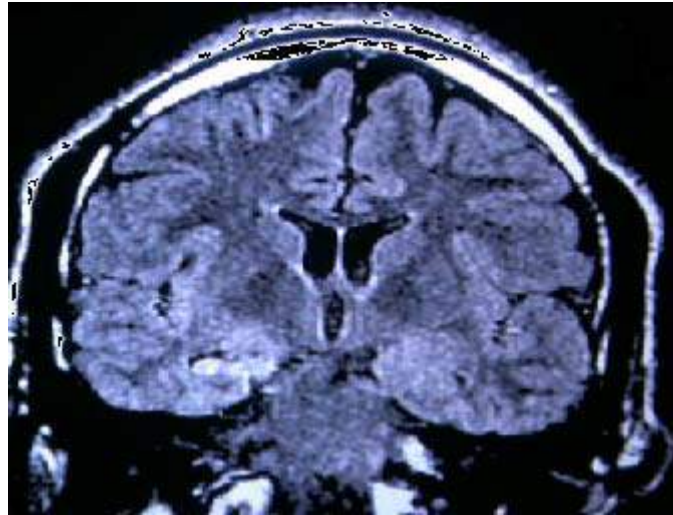


FIGURA7. RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL: ESCLEROSIS MESIAL DERECHA (FLAIR, corte coronal)

La espectroscopia con RM ha demostrado que la esclerosis hipocámpica se asocia con un déficit de N-acetil-aspartato; este hallazgo puede convertirse en un test diagnóstico útil de ETM (Laxer et al, 1993).

En los casos de tumores y cavernomas la prueba fundamental en el estudio preoperatorio es la RM (Pulido y García de Sola, 1998), dado que tiene prácticamente un 100% de sensibilidad, tanto para tumores como para cavernomas. Diferencia fácilmente entre ambos tipos, aunque no es tan alto el grado de especificidad a la hora de discriminar entre los diversos tipos de tumor (Sperling et al, 1986; Cascino et al, 1989 ; Hardjasudarma, 1991 ; Kuzniecky et al, 1993).

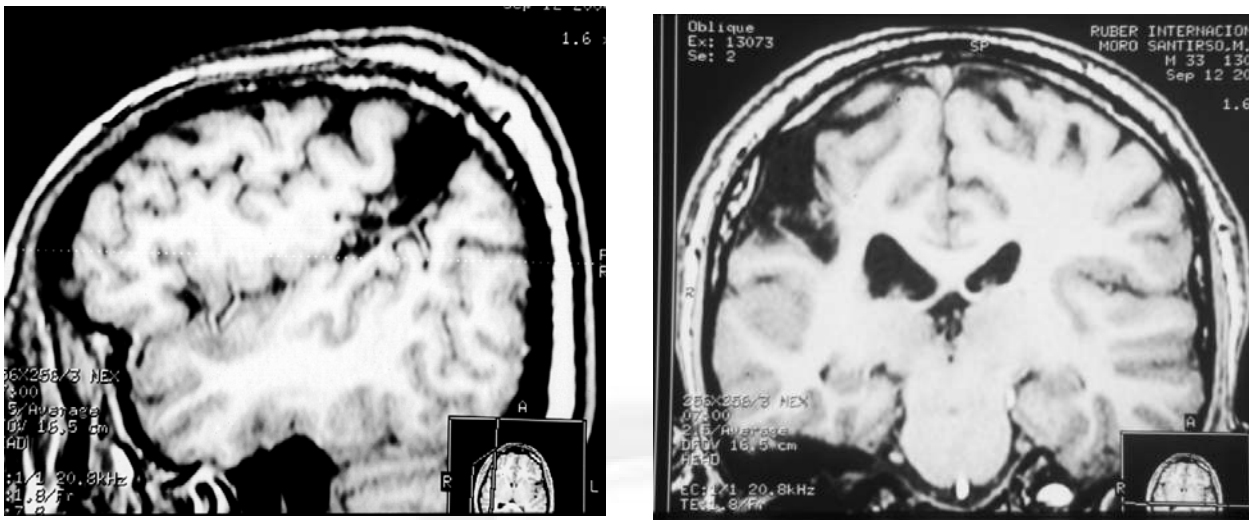


FIGURA 8. IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA CRANEAL EN EL ESTUDIO DE LA EPILEPSIA.

Proyecciones sagital y coronal de resonancia magnética de un paciente con epilepsia farmacorresistente secundaria a porencefalia parietal derecha.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

La capacidad diagnóstica del PET es superior a la del SPECT, pero su coste la hace menos accesible. La mayor parte de los estudios se han realizado con 2-deoxi-(18 F) fluoro-D-glucosa (FDG) en periodo interictal (Engel et al, 1984). En la ELT, el PET muestra áreas hipometabólicas en las regiones epileptógenas en alrededor del 80 % de los pacientes. Dichas áreas suelen ser más extensas que la lesión objetivada en otras técnicas de imagen o EEG, y pueden comprometer regiones suprasilvianas y parietales ipsilaterales (Henry et al, 1993). Pero la especificidad de esta técnica no es suficiente como para diferenciar la ETM de otras lesiones temporales mesiales epileptógenas. El empleo de PET con otros trazadores muestra zonas con perfusión disminuida que aproximan la zona de hipometabolismo (Yamamoto et al, 1983), unión incrementada a receptores μ -opioides (Frost et al, 1988) en la corteza lateral del lóbulo temporal afecto,



así como disminución de la unión a receptores benzodiazepínicos (Savic et al, 1988) en el hipocampo esclerótico.

El perfeccionamiento de las técnicas de RM convierten en prescindibles al SPECT y el PET ya en muchos casos, si bien persiste el papel de estas últimas ante estudios RM normales.

Tomografía por emisión de fotón único (SPECT)

Si bien no es una técnica indicada para un uso rutinario, el estudio con SPECT cobra importancia ante la eventual indicación quirúrgica de los pacientes epilépticos (Henry et al, 2000). Aproximadamente el 50 % de los pacientes con ELT muestran un área de hipoperfusión en la región epileptógena, cuando el estudio se hace en periodo interictal. Esto, además del hecho de que en el 5-10 % de los casos se muestran alteraciones contralaterales, hace del SPECT una técnica con una relación beneficio-coste discutible.

El SPECT ictal es muy sensible; en el 90 % de los casos se mostrará hiperperfusión en el foco (Newton et al, 1992 B, 1995). Pero las dificultades técnicas que entraña esta prueba la convierten en difícilmente realizable. Además, está por demostrar si estos patrones son específicos de la ETM o si pueden presentarse en otros procesos temporales mesiales comicialógenos.

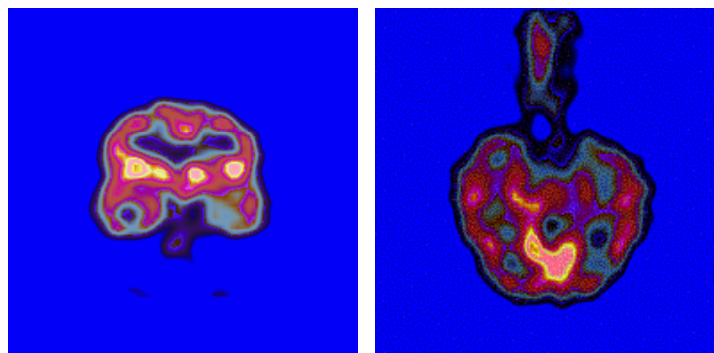
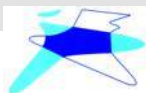


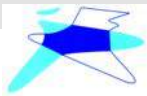
FIGURA 9. SPECT CEREBRAL EN EL ESTUDIO PREQUIRÚRGICO DE LA EPILEPSIA Cortes coronal (a la izquierda) y axial (a la derecha) que muestran hipometabolismo temporal izquierdo (tonos verdes), compatible con esclerosis mesial.



Otras técnicas diagnósticas

La **magnetoencefalografía (MEG)** es otra técnica capaz de localizar las descargas interictales e ictales en pacientes con ETM (Ebersole et al, 1995; Pastor y García de Sola, 2002). Aún debe demostrar su utilidad en los protocolos diagnósticos (Pastor et al, 2003).

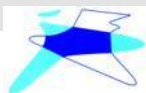
En los últimos años se tiende a integrar la información que aportan las diferentes pruebas complementarias en una sola imagen. Así, se recurre a la RM (la que tiene mayor capacidad de representar la anatomía cerebral) para superponer sobre ella la información obtenida con las pruebas neurofisiológicas y de imagen funcional. De estas técnicas, la más divulgada se basa en el corregistro de imágenes de RM y SPECT ictal (SISCOM - *subtraction ictal SPECT coregistered to MRI* -) (So, 2000, 2002).



TRATAMIENTO MÉDICO Y PRONÓSTICO

A continuación se expondrán brevemente algunos aspectos sobre el tratamiento médico de de la ELT, especialmente de los casos farmacorresistentes.

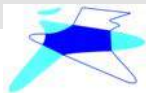
El tratamiento médico inicial de elección de la ETM ha sido clásicamente carbamazepina (CBZ) o fenitoina (FNT); pero las crisis parciales complejas responden también a los restantes fármacos antiepilépticos (FAE) clásicos. Todavía muchos clínicos emplean los FAE tradicionales (fenitoina, fenobarbital, primidona, ácido valproico, carbamazepina, felbamato) por su reconocida eficacia y la experiencia que ya hay sobre ellos. Mención aparte merece la etosuximida, exclusivamente indicado en las ausencias típicas, por lo tanto ineficaz en la ELT. Pero en la última década se han incorporado al arsenal terapéutico nuevos FAE (gabapentina, topiramato, tiagabina, levetiracetam, oxcarbamazepina). Ante el hecho de que no hay diferencias en cuanto a eficacia a la hora de seleccionar un FAE, deben considerarse otros factores para realizar la selección en cada paciente, fundamentalmente el espectro de efectos no deseados. Estos no se han estudiado de forma exhaustiva en los nuevos FAE, porque disponemos de cuantiosa información extraída de los pacientes farmacorresistentes que los utilizan como segundo o tercer fármaco (y generalmente a dosis altas), pero apenas de los casos en los que se indican como monoterapia. En estudios que han comparado los FAE nuevos con los clásicos, parece que presentan menos efectos adversos los pacientes tratados con gabapentina o lamotrigina que los que tomaron carbamazepina, y de los que se trataron con oxcarbamazepina que los que emplearon fenitoina o carbamazepina (Brodie et al, 1995; Bill et al, 1997; Chadwick et al, 1998).



Esto nos lleva a pensar que sería más adecuada la elección de un nuevo FAE, cuya eficacia no es menor, pero sí los efectos secundarios que provoca, si bien aún es pronto para descartar efectos secundarios que podrían aparecer tras su uso prolongado.

Otro factor muy importante en los pacientes con crisis es el tiempo necesario para que el FAE alcance niveles terapéuticos. Algunas sustancias necesitan 4-6 semanas (lamotrigina, oxcarbamazepina, topiramato), mientras que con otras la dosis máxima se administra desde el principio o en el transcurso de una semana (fenitoina, ácido valproico, fenobarbital, carbamazepina, gabapentina, levetiracetam). En este caso la tendencia se inclinaría a prescribir FAE clásicos.

Hay que tener en cuenta que los nuevos FAE provocan menor o ninguna inducción enzimática, lo que les permite asociarse con otros FAE (o con otras sustancias, como por ejemplo anticonceptivos orales) con mayor seguridad.



EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE

Aproximadamente el 20 % de todos los pacientes epilépticos son farmacorresistentes (Sander et al, 2002). La farmacorresistencia supone un importante problema para el paciente, que incluye persistencia de las crisis y morbilidad derivada de la epilepsia y de la medicación, aislamiento social, desempleo y disminución de la calidad de vida (Herranz et al, 1997; Arroyo et al, 2002), así como un importante coste sanitario que se deriva del uso de nuevos y múltiples medicamentos y de una mayor necesidad de atención sanitaria (Argumosa y Herranz, 2000; Argumosa y Herranz, 2001).

El diagnóstico de epilepsia farmacorresistente continúa siendo personalizado. No depende solamente de la permanencia de crisis, sino de la repercusión que tienen estas en el paciente y de la historia terapéutica que ha seguido. Además, las estrategias terapéuticas dependen tanto de las características de cada caso que no se han podido instaurar algoritmos de actuación en el tratamiento médico de la epilepsia.

Pero sí disponemos de información que nos puede orientar sobre el pronóstico de muchos pacientes. Este será peor si están presentes varios factores de riesgo (Chevrie et al, 1979); de estos, son de especial importancia:

- La alta frecuencia de crisis (semanales o diarias); el riesgo aumenta aún más si estas crisis se presentan en racimos (Aicardi, 1990)
- El inicio temprano de las crisis (Lindsay et al, 1980)
- El status epiléptico hemiconvulsivo infantil está especialmente ligado al desarrollo de ELT (Gastaut et al, 1959; Cendes et al, 1993; Harvey et al, 1995)



- La presencia de crisis motoras en el contexto de trastornos no epilépticos (Ounsted y Lindsay, 1981)
- La existencia de daño neurológico de base, pues el riesgo de crisis intratables está en relación directa con la severidad de dicho daño (Trevathan et al, 1988; Aicardi, 1990; Huttenlocher y Hapke, 1990)

Antes de definir un caso de farmacorresistencia, deben considerarse otros factores que pueden llevarnos a engaño:

- El incumplimiento terapéutico, o el respeto inconstante de las tomas, puede llevar al neurólogo a considerar erróneamente que ha llegado a dosis altas. No siempre es posible detectarlo, pues no disponemos de forma sistemática de niveles séricos de varios FAE (Gilman et al, 1994).
- Las crisis cerebrales no epilépticas y las crisis psicógenas nos pueden llevar a error, más aún si consideramos que alrededor del 10 % de los pacientes epilépticos también presentan estas últimas (Desai et al, 1982).

El criterio de farmacorresistencia puede variar en función de la posibilidad de cirugía: cuanto mejores sean los resultados de esta y menores sus riesgos, menos debe forzarse el tratamiento antiepiléptico antes de considerar algunas epilepsias farmacorresistentes. Por el contrario, hay situaciones, como por ejemplo las enfermedades metabólicas y degenerativas, que cursan con crisis de severidad creciente y no se incluyen en principio entre las operables.

Una vez aclaradas las dificultades prácticas que entraña el diagnóstico de la epilepsia farmacorresistente, nos centraremos en los aspectos teóricos:



Criterios de farmacorresistencia:

La epilepsia farmacorresistente supone un problema clínico de primera magnitud por su repercusión sobre el paciente, su familia y entorno social, y por sus costes sanitarios. La epilepsia farmacorresistente es objeto de numerosas revisiones sobre su evaluación, naturaleza, y factores contribuyentes (Leppik, 2002).

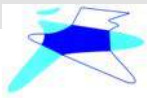
Diversos estudios sugieren que el 50% de los pacientes con epilepsia parcial pueden responder al primer antiepiléptico en monoterapia y el 30% al segundo antiepiléptico en monoterapia; pero que sólo menos del 5% de los pacientes responden a otros antiepilépticos (Hakkarainen, 1980; Mattson et al, 1985; Brodie y Kwan, 2002). Se ha postulado que las propias crisis pueden ser causa de farmacorresistencia, y propugnado que se debe alcanzar un rápido control de las mismas (Kwan y Brodie, 2002).

Se ha propuesto que se considere la farmacorresistencia:

- Si fallan 2 antiepilépticos de primera línea en monoterapia (Kwan y Brodie, 2002).
- Si fallan dos antiepilépticos en monoterapia o uno en monoterapia y uno en asociación (Brodie y Kwan, 2002).
- Si falla un antiepiléptico de primera línea en monoterapia (Engel, 2002).
- Si fallan dos monoterapias y dos biterapias

Factores que contribuyen a la farmacorresistencia:

La farmacorresistencia puede ser farmacocinética o farmacodinámica. La resistencia farmacocinética se debe a que no se alcanzan las concentraciones necesarias

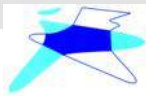


para que el antiepiléptico sea eficaz. Esta resistencia farmacocinética puede depender de varios factores:

- Que la dosis administrada sea insuficiente para las características del paciente (por ejemplo, en pacientes obesos).
- Que siendo una dosis adecuada produzca niveles séricos insuficientes, por ejemplo, en politerapia con inductores del metabolismo o cuando hay una sobreexpresión de la glucoproteína P (proteína de membrana que se cree que expulsa los FAE, impidiendo su absorción o, una vez en la sangre, su paso a través de la barrera hemato-encefálica). Los inductores del metabolismo pueden aumentar el aclaramiento del fármaco y, en algunos casos, la expresión de la glucoproteína P.
- Que existiendo niveles séricos normales, estos sean insuficientes en el cerebro (por ejemplo, por disminución del paso de la barrera hematoencefálica debido a sobreexpresión de glucoproteína P dependiente del gen MDR1 o por la alteración de otras proteínas dependientes del gen MRP1 en las células endoteliales y astrocitos del foco epiléptico).
- Que ante niveles cerebrales normales estos sean insuficientes en el foco epiléptico (por ejemplo, por sobreexpresión de glucoproteína P u otras proteínas, provocada por la propia causa o como consecuencia de la epilepsia).

La farmacorresistencia farmacodinámica depende de alteraciones en los lugares diana en los que actúan los antiepilépticos, que los hacen menos sensibles a su efecto.

Algunos de los factores de farmacorresistencia de las epilepsias, además de la disminución del acceso de los antiepilépticos a su lugar de acción, son el tipo de



epilepsia, la gravedad de la misma o de la causa que la provoca y la reorganización anormal de los circuitos neuronales (Kwan y Brodie, 2002).

La farmacorresistencia, a su vez, puede ser:

- Primaria: la resistencia al tratamiento antiepiléptico se presenta desde el primer momento
- Secundaria: un paciente inicialmente sensible al tratamiento antiepiléptico puede desarrollar mecanismos de resistencia

Resulta crucial identificar los factores que contribuyen a ambos tipos de farmacorresistencia (Leppik, 2002).

Por similitud con las resistencias a los antineoplásicos y a algunos antibióticos, se ha postulado que la resistencia a los antiepilépticos pudiera deberse a sobreexpresión de la citada glucoproteína P (Sisodiya et al, 2001, 2002 A, 2002 B).

El hecho de que las epilepsias resistentes lo sean a diferentes antiepilépticos (con distintos mecanismos de acción), apoya la hipótesis de que la resistencia pueda deberse a una dificultad de acceso de los mismos más que a una alteración en los órganos diana. Esta dificultad de acceso podría deberse a sobreexpresión primaria o secundaria de transportadores, como la glucoproteína P dependientes del gen MDR1 y de las proteínas dependientes del gen MRP1 en las células endoteliales y astrocitos del cerebro del foco epiléptico (Löscher y Potschka, 2002).

Tratamiento médico de la epilepsia farmacoresistente

La farmacorresistencia es ya casi un hecho cuando el paciente no ha respondido a la indicación adecuada de dos FAE en monoterapia. El porcentaje de pacientes que se liberan de crisis con biterapia es bajo. Los nuevos FAE, por ser aparentemente mejor tolerados y por sus menores interacciones farmacológicas que los clásicos, han sido



empleados como segundo fármaco en estos pacientes con frecuencia. En el siguiente gráfico (figura 10) se muestra el porcentaje de pacientes que no responden con monoterapia y reducen la frecuencia de crisis al menos un 50 % al introducir un FAE de nueva generación como segundo fármaco.

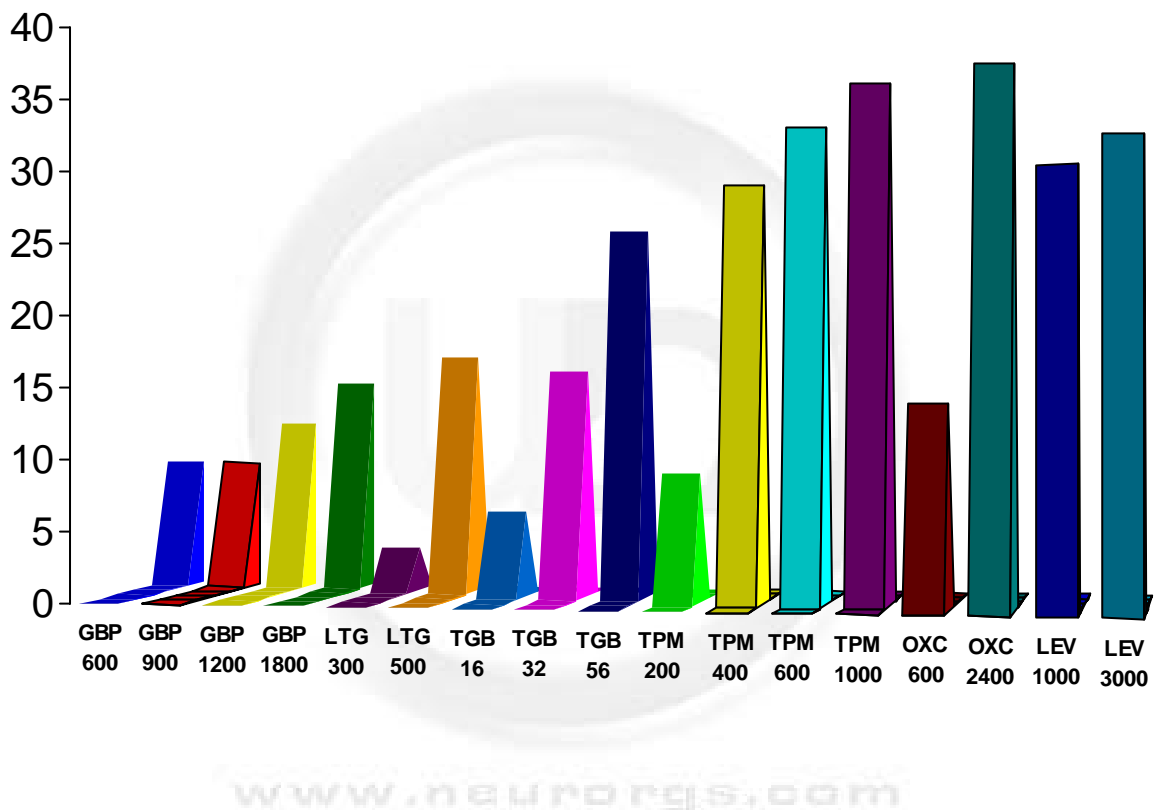


FIGURA 10. TRATAMIENTO CON DOS FÁRMACOS EN PACIENTES RESISTENTES A MONOTERAPIA

Porcentaje de pacientes no respondedores con monoterapia que reducen la frecuencia de crisis al menos un 50 % al introducir un FAE de nueva generación como segundo fármaco (GBP: gabapentina; LTG: lamotrigina; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; OXC: oxcarbamazepina; LEV: levetiracetam; todas las dosis en mg/día). Tomada de Cramer et al, 2001

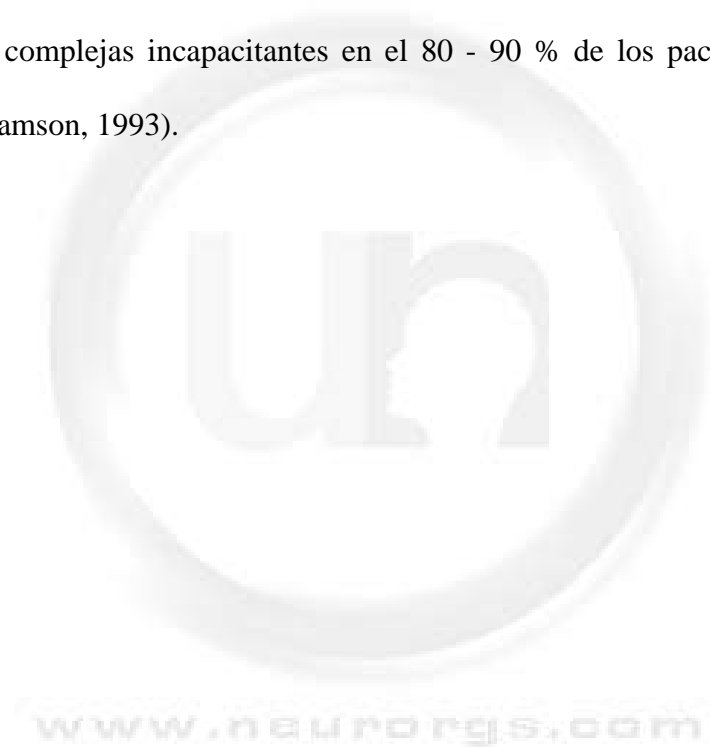
En los casos de ELT, las crisis iniciales suelen desaparecer con estos fármacos durante años (Mattson et al, 1985, 1992). La adecuada respuesta a los FAE lleva a los pacientes a seguir controles médicos en sus centros de referencia; solamente accederán

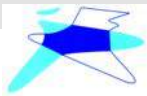


a UCEs los no respondedores. Como el diagnóstico de ETM se realiza tardíamente, desconocemos cuál es el porcentaje del total de casos que se convierte en farmacorresistente.

Cuando las crisis recurren, en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta, pueden resultar eficaces niveles altos de CBZ (Schmidt et al, 1986). Pero, por lo general, la monoterapia a dosis altas o la politerapia no consiguen un control aceptable de la enfermedad ni a costa de efectos adversos intolerables.

En estos casos, el tratamiento quirúrgico reduce significativamente o suprime las crisis parciales complejas incapacitantes en el 80 - 90 % de los pacientes con ETM (Wieser y Williamson, 1993).





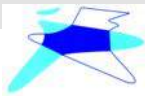
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Concepto de cirugía de la epilepsia

Como hemos visto, en los casos de ELT farmacorresistente, un paso más en el tratamiento es la cirugía (Engel et al, 1993; Blume et al, 1994; Guldvog et al, 1994 A; Hufnagel et al, 1994; Wiebe, 2001).

Los candidatos idóneos son los pacientes con ETM o con lesiones epileptógenas (como tumores o cavernomas). En todo caso, se incluye en el concepto de cirugía de la epilepsia toda intervención neuroquirúrgica enfocada a tratar la epilepsia en pacientes que cumplen los criterios de farmacorresistencia.

En las últimas décadas, la cirugía de la epilepsia ha ido cobrando mayor relevancia, gracias tanto a los avances logrados en investigación básica, como a los que han experimentado las técnicas diagnósticas y quirúrgicas. Su papel como recurso terapéutico cada vez es más importante (Purpura et al, 1975; Wieser y Elger, 1987; Duchowny et al, 1990; Apuzzo, 1991; Spencer y Spencer, 1991; Theodore, 1992; Silbergeld y Ojemann, 1993; Dam et al, 1994; Wyler y Hermann, 1994; Tuxhorn et al, 1997). El número de procedimientos quirúrgicos informados entre 1986 y 1990 ya duplicaba al de todas las cirugías realizadas antes de 1985 (Engel y Shewmon, 1993). La experiencia acumulada por los distintos centros permite emitir antes un pronóstico más exacto de la cirugía. En algunos síndromes epilépticos este es tan favorable que la indicación quirúrgica tiende a adelantarse cada vez más (Engel, 1996 B).



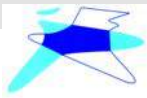
Epidemiología y demanda asistencial

Se acepta que aproximadamente 1 de cada 200 personas van a tener al menos una crisis epiléptica en algún momento de su vida. La epilepsia va a ser controlable con medicación en alrededor del 80% de estas personas. El 20% de epilepsias incontrolables médicamente pueden, en teoría, tener una alternativa quirúrgica. En la realidad, por los tipos de intervenciones quirúrgicas que se han desarrollado hasta ahora y formas de epilepsia existentes, sólo serían candidatos quirúrgicos entre un 10 a un 20% de las epilepsias farmacorresistentes.

De acuerdo con estas cifras, en España en el momento actual hay un mínimo de 150.000 personas que padecen o han padecido algún tipo de epilepsia. De éstas, 30.000 son epilepsias farmacorresistentes; 6.000 de estos pacientes serían candidatos a estudio en cuanto a sus posibles alternativas quirúrgicas, y al menos 3.000 podrían ser intervenidos quirúrgicamente, con un 60-70% de posibilidades de conseguir su curación. Según el Informe sobre Cirugía de la Epilepsia (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 1998), se admite un máximo de 300 nuevos pacientes/año, con una bolsa previa de pacientes sin intervenir de alrededor de 1.500 pacientes. Estamos, pues, aún muy lejos de atender de forma satisfactoria la demanda asistencial existente; además se espera que se amplíe más, a juzgar por la indicación quirúrgica cada vez más temprana que se propugna para esta enfermedad, el desarrollo socio-económico de nuestro país, el aumento del respeto al discapacitado, etc.

Técnicas quirúrgicas habituales

La resección cortical pretende extirpar tanto la zona lesiva como la zona epileptógena (Complejo lesivo-epileptógeno –CLE-), haciendo desaparecer la causa que originó la zona epileptógena (ZE) y disminuyendo de tal modo la masa crítica de



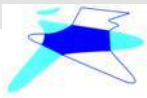
neuronas que haga imposible el reclutamiento neuronal y el inicio de las crisis epilépticas.

La ELT abarca aproximadamente dos terceras partes de toda la cirugía de la epilepsia. Como hemos visto, el síndrome epiléptico en el que se acepta de forma más contundente el tratamiento quirúrgico (con intenciones curativas) es la ETM (French et al, 1993; Williamson et al, 1993).

El procedimiento quirúrgico más empleado consiste en la resección del tejido cortical epileptógeno (cortitectomía focal) en el lóbulo temporal anterior (Walczak et al, 1990; Wiebe et al, 2001). De esta forma se extraerá la zona epileptógena (Engel et al, 1993). Las técnicas de imagen pueden o no detectar la lesión epileptógena; si lo hacen podremos hablar de lesionectomía, como veremos más adelante.

En el tratamiento de la epilepsia se contemplan también otras técnicas quirúrgicas, sobre las que no nos extenderemos en esta introducción: trasección subpial múltiple, callosotomía, resecciones o desconexiones hemisféricas, y combinaciones de estas.

Antes de constituir una Unidad de Cirugía de la Epilepsia, lo primero que hay que garantizar es que el equipo neuroquirúrgico sea capaz de realizar intervenciones de alto riesgo con solvencia. No hay que olvidar que la mayoría de los pacientes epilépticos son personas jóvenes, con coeficiente intelectual dentro de la normalidad y que el objetivo final es reincorporarlos a la sociedad, a una vida personal, familiar y profesional normal. Aunque se refiere que la mayor dificultad en la cirugía de la epilepsia es la fase exploradora del complejo lesivo-epileptógeno, el acto quirúrgico ha de ir guiado por las directrices de la neurocirugía moderna. En este sentido, la microcirugía y el mayor conocimiento anatómico está permitiendo una manipulación más cuidadosa del parénquima cerebral, con menor cicatriz postquirúrgica y mayor respeto de estructuras



vasculares. A esto hay que añadir los avances en las técnicas neuroanestésicas y de vigilancia postquirúrgica, junto a la mejora en los controles de neuroimagen.

En el momento actual existen diversas formas de abordaje quirúrgico a las epilepsias farmacorresistentes:

Lesionectomía

En el campo de la cirugía de la epilepsia parcial, se distinguen dos grandes tipos de abordajes quirúrgicos :

A.- Lesionectomía, o resección limitada y exclusiva de una lesión visible en los estudios de neuroimagen morfológica (RM), con la intención de erradicar las crisis resistentes a tratamiento médico que sufren estos pacientes. La finalidad es simplificar la complejidad exploratoria de la cirugía de la epilepsia convencional.

B.- Cirugía de la epilepsia, que pretende identificar y extirpar el complejo lesivo-epileptógeno. Su mayor complejidad y coste debe venir justificado por los beneficios que depare (Weber et al, 1993).

En los pacientes con epilepsia parcial farmacorresistente susceptibles de tratamiento quirúrgico, ha permanecido cierta confusión en la terminología y límites de los diferentes componentes del complejo lesivo-epileptógeno, hasta que Lüders, Engel y Munari (1993 A) estructuran éste en varias zonas, definiéndolas y clarificando los conceptos existentes hasta el momento.

Puede no existir congruencia espacial entre las zonas lesiva y epileptógena, lo que explica que no siempre la lesionectomía conlleve una erradicación de las crisis (Van Ness et al, 1990). Por otro lado, sólo cuando se ha extirpado la lesión epileptógena se puede garantizar un buen resultado quirúrgico (Van Ness, 1992). Por estas razones, entre otras, las técnicas de monitorización video-EEG son indispensables para el



establecimiento de la relación espacial entre una lesión estructural y las zonas irritativa, epileptógena y de inicio ictal, ayudando a determinar si la lesión estructural es además epileptógena (Lüders et al, 1993 A).

De acuerdo con los criterios convencionales de la cirugía de la epilepsia, la lesionectomía, como acto quirúrgico, pretendería extirpar exclusivamente el componente lesivo del complejo lesivo-epileptógeno, asegurando la erradicación de las crisis, dado que se asume la lesión como la causa de la epilepsia.

En sentido estricto, siguiendo esta argumentación, el tipo de lesión susceptible de lesionectomía pura sería aquella claramente independiente y diferenciable quirúrgicamente del parénquima cerebral circundante. En el resto de las lesiones, el acto quirúrgico extirparía además tejido probablemente perteneciente a la zona epileptógena circundante o, por el contrario, no estaríamos seguros de extirpar toda la lesión.

La justificación de la lesionectomía como más simple (menor riesgo y coste) que la cirugía de la epilepsia convencional se ha de basar en que ofrezca un porcentaje mínimo de resultados satisfactorios. En caso de no llegar a los resultados que garantizan las más complejas técnicas exploratorias y quirúrgicas de la cirugía de la epilepsia, la justificación debería sustentarse en el hecho de que la lesión en sí misma es quirúrgica. En este sentido, la indicación de extirpación viene apoyada no sólo por la epilepsia farmacorresistente que teóricamente provoca, sino por el potencial de amenaza que esta lesión tenga para la calidad de vida del paciente (García de Sola, 2003 A).

Por tanto, en un paciente con epilepsia farmacorresistente la lesionectomía estaría indicada cuando la lesión: 1.- Es la causa de la epilepsia. Si se extirpa, se erradica la epilepsia. 2.- La lesión es independiente del parénquima cerebral circundante. 3.- Hay otras causas, además de la epilepsia farmacorresistente, que



justifican su extirpación. 4.- Hay unos mínimos riesgos quirúrgicos de ocasionar lesión neurológica postquirúrgica y máximas posibilidades de mejorar la calidad de vida.

Esto, en la práctica sólo lo cumplen dos tipos de lesiones : tumores y angiomas cavernosos. Otros tipos de lesión estructural epileptógena (Vinters et al, 1993) como la gliosis o defectos de migración neuronal son de difícil delimitación (Cascino, et al., 1993) y, por tanto, no resecables sin extirpar además parte de la zona epileptógena.

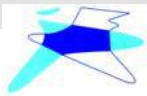
A estas reglas podrían escaparse los tumores neuroepiteliales disembrionarios (Daumas-Duport et al, 1988), dado que hay casos en que es difícil su diferenciación de estructuras peor delimitadas, como hamartomas y displasias corticales severas (Vinters et al, 1993).

Lesión Tumoral y Epilepsia Farmacorresistente

La epilepsia como síntoma de una lesión tumoral es más frecuente a medida que es más benigna la tumoración (tabla I).

Tipo tumoral	Porcentaje de casos que presentan epilepsia	Referencia bibliográfica
Ganglioglioma	83%	Silver et al, 1991
Astrocitoma anaplásico	68%	Mahaley y Ducka, 1981
Glioblastoma multiforme	20%	Franceschetti et al, 1990
Meningioma	49%	Ramamurthi et al, 1980

TABLA I. FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE EPILEPSIA SEGÚN EL TIPO HISTOLÓGICO TUMORAL



En casi un 30 % de los pacientes con epilepsia farmacorresistente la etiología es tumoral (Lombardi et al, 1997) y, dentro de este grupo, lo más frecuente es algún tipo de glioma (Spencer et al, 1984; Boon et al, 1991). La mayoría son de bajo grado, aunque un número no despreciable puede tener características anaplásicas (Goldring et al, 1986), e incluso en algunas series hay astrocitomas malignos (Fried y Cascino, 1993).

En el Hospital de Sainte Anne, en Paris, de las 136 resecciones corticales realizadas entre 1980 a 1989 hasta el 45% presentaron lesiones tumorales, de las que dos tercios fueron gangliogliomas o gliomas y un tercio tumores neuroepiteliales disemбриoplásicos (Vinters et al, 1993).

Tumor y epilepsia son dos patologías diferentes a tratar (Spencer y Ojeman, 1993). La presencia en la RM de una lesión tumoral en estos pacientes debería tener una indicación quirúrgica siguiendo las reglas oncológicas de al menos biopsiar y, si es posible, realizar una resección completa de la lesión (Hoshino, 1984 ; Soffietti et al, 1989).

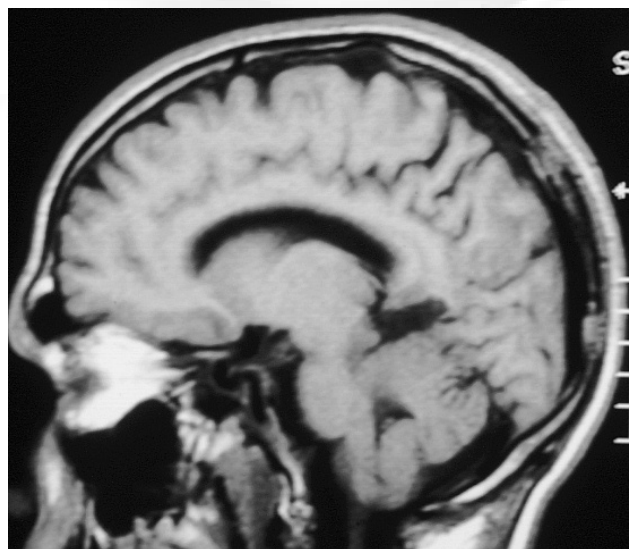


FIGURA 11. LESIONECTOMÍA

Resonancia magnética de control (sagital en T1) de un paciente tras la realización de una lesionectomía (lesión medial en la unión temporo-parieto-occipital)



Angiomas Cavernosos y Epilepsia Farmacorresistente

Dependiendo de las series, entre un 36% (Simard et al, 1986) y un 53% (Lonjon et al, 1993) de los cavernomas presentan riesgo de crisis epilépticas. En cuanto a los otros tipos de malformaciones vasculares, un porcentaje algo menor (35%) de las malformaciones arteriovenosas se relacionan con algún tipo de epilepsia (Murphy, 1985), mientras que sólo el 5% de los angiomas venosos se asocia con crisis (Garner et al, 1991).

Por otro lado, la epilepsia es el síntoma más frecuente en los pacientes con angiomas cavernosos (Di Rocco et al, 1996; Cappabianca et al, 1997), y un alto porcentaje de ellas van a ser rebeldes a tratamiento médico (hasta el 44'7% en la serie de Casazza et al, 1996).

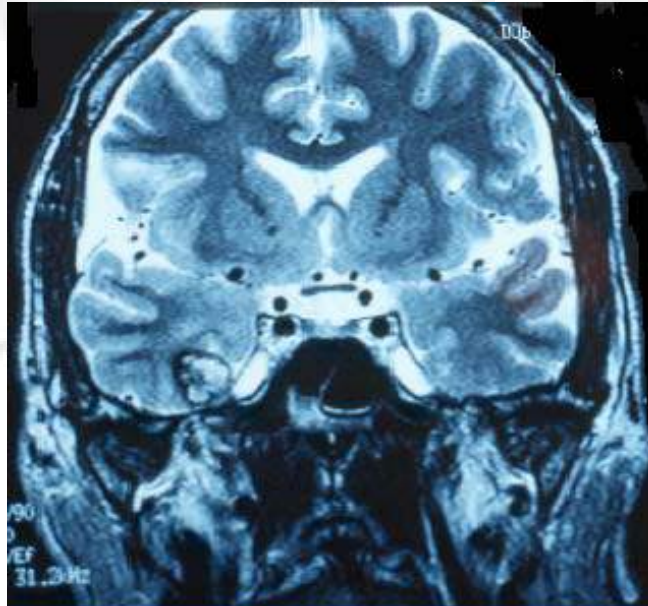
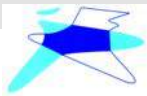


FIGURA 12. RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL: CAVERNOMA TEMPORAL DERECHO
(Corte coronal en T2)

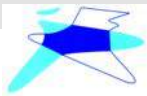


La incidencia de hemorragia significativa en la historia natural de un cavernoma es menor del 1% acumulativo al año. Aunque una vez que han sangrado el riesgo sube a un 14-29% (Boecher-Schwarz et al, 1996). En este riesgo se basa la indicación de extirpar la lesión cuando se descubre en un paciente con epilepsia, independientemente de obtener un mejor control de las crisis.

Indicaciones y metodología de la lesionectomía

De acuerdo con los conceptos referidos anteriormente, la primera descripción de una lesionectomía fue realizada por Falconer et al (1962) en dos pacientes con sendos oligoastrocitomas en neocortex temporal posterior. Aunque no hubo cambios en el estudio electrocorticográfico, los pacientes quedaron libres de crisis de forma gradual tras un periodo de varios meses con crisis.

Goldring et al (1986) exponen una serie de 40 pacientes con gliomas y 6 con malformaciones vasculares, diagnosticadas mediante TAC. No realizaron estudios EEG para guiar los límites de la resección, aunque en 7 casos de afectación del lóbulo temporal se incluyó en la resección el hipocampo y giro parahipocámpico, debido a la “conocida propensión del hipocampo a desarrollar focos epileptógenos”. A un importante número de ellos se les trató con radioterapia postoperatoria. De los 13 casos a los que les hizo lesionectomía pura y sin radioterapia, sólo uno permaneció con crisis; 19 de los 23 pacientes que trataron con radioterapia quedaron libres de crisis. Concluyen Goldring et al, entre otras cosas, que la resección de las estructuras mediales temporales no protegen claramente contra la persistencia de crisis postoperatorias ; que en la gran mayoría de los casos la escisión de la tumoración es todo lo que hay que llevar a cabo, siendo innecesaria la ECoG para delimitar y extirpar la zona epileptógena adyacente. Es



importante también su conclusión en la que abogan por la cirugía precoz, para evitar cambios malignos en la tumoración, que observaron en 3 pacientes.

Más recientemente, el abordaje de lesionectomía *sensu stricto* en pacientes con epilepsia rebelde y sin realizar estudios EEG invasivos lo propone Kelly (1988), con su metodología de lesionectomía volumétrica estereotáxica. Los límites de la resección se basan exclusivamente en las imágenes de TAC o RM. El resultado a largo plazo (Cascino et al, 1992) en 23 pacientes, con más de 2 años de seguimiento postoperatorio, es satisfactorio en un 74% (17 pacientes), con importante mejoría y reducción del número de crisis (más del 90%); pero sólo 13 de estos 17 pacientes (54% de la serie) quedan libres de crisis. Es interesante reseñar que los pacientes con lesiones en el lóbulo temporal, en contraste con las lesiones extratemporales, tienen de forma estadísticamente significativa unas menores probabilidades de quedar libres de crisis. No hay otros factores que influyan en el resultado, como la duración de la epilepsia, el tipo de lesión o el registro EEG de superficie.

Tras la revisión de estos resultados, debemos destacar varios hechos importantes. En primer lugar, la indicación quirúrgica de extirpar una lesión tumoral en un paciente epiléptico incontrolable, por su posibilidad de degeneración maligna con el tiempo (Goldring et al, 1986). Es preciso insistir en la observación clínica de Falconer et al (1962): tras la lesionectomía estricta, las crisis pueden ir disminuyendo en frecuencia de forma paulatina a lo largo de los primeros meses postoperatorios, hasta desaparecer. Igualmente hay que destacar el hecho de que la extirpación exclusiva de la lesión situada en el lóbulo temporal tiene menos probabilidades de erradicar las crisis que si la lesión está a nivel extratemporal (Cascino et al, 1992).

Por último, de forma global, la no utilización de técnicas exploratorias y quirúrgicas de cirugía de la epilepsia ofrece unas garantías de erradicar las crisis en algo



menos del 60% de los casos, por debajo de los porcentajes medios de la cirugía de la epilepsia (Engel et al, 1993). Este punto es complejo y difícil de dilucidar, aunque un meta-análisis llevado a cabo por Weber et al (1993) lo clarifica. Dichos autores seleccionan en la bibliografía las series en que claramente se exponen los resultados de lesionectomías puras (21 series con 703 pacientes en total) y la contrastan con las series en que la lesión se ha extirpado dentro del contexto de cirugía de la epilepsia, con protocolos de detección del complejo lesivo-epileptógeno (15 series con 771 pacientes). En estas series se debían cumplir los siguientes requisitos: 1.- Seguimiento postoperatorio mayor de 2 años. 2.- No contener una mayoría de niños o adolescentes. 3.- Tamaño muestral mayor de 5 pacientes. 4.- Los resultados quirúrgicos podían ser clasificados según los criterios de Engel (1987 B). Las lesiones eran tumorales (gliomas y meningiomas) o vasculares (cavernomas y malformaciones arteriovenosas). El porcentaje total de pacientes sin crisis tras la cirugía de la epilepsia fue de $56\pm 5\%$ y de $33\pm 4\%$ en las series de lesionectomía, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). Esta era algo más manifiesta en las malformaciones vasculares (61 ± 9 versus 30 ± 6) que en las lesiones tumorales (51 ± 11 vs 30 ± 6). Estos datos indican que tras la lesionectomía o tras la cirugía de la epilepsia se consigue un porcentaje de pacientes libres de crisis, pero este es casi el doble cuando se lleva a cabo con protocolos de cirugía de la epilepsia. Dicho de otra forma, aunque en algunos casos es eficaz la lesionectomía, se recomienda en los pacientes con crisis incontrolables la resección de corteza epileptógena para garantizar las máximas posibilidades de quedar libres de crisis (Weber et al, 1993).

Por tanto, ante un paciente con epilepsia, rebelde o no a tratamiento médico, y visualización de una lesión en la RM compatible con tumor o malformación vascular, la indicación quirúrgica es obvia. No sólo por la necesidad de extirpación de la lesión ante



su riesgo potencial, del que ya hemos hablado anteriormente, sino porque, a diferencia de otras epilepsias incontrolables, la intervención se ha de indicar precozmente sin exigir reglas tan estrictas como esperar 1-2 años de tratamiento farmacológico y politerapia, o incluso se puede plantear en pacientes con sólo 1-2 crisis al año (Cascino et al, 1993).

Queda menos clara la indicación de cirugía ante un paciente en que se descubre este tipo de lesiones tras una primera crisis. Hay que valorar las características de la lesión, su localización, accesibilidad y las consecuencias que esta situación y los tratamientos médicos y quirúrgicos puedan tener en el paciente.

Lesionectomía versus Resección Tallada

Como hemos visto, la lesionectomía en sentido estricto es dudoso que erradique las crisis y sólo estaría indicada en lesiones situadas en áreas corticales elocuentes (Lüders et al, 1993 B). Lo ideal es definir el mayor nivel posible de coincidencia entre los límites de resección y el complejo lesivo-epileptógeno. Siguiendo este criterio, Spencer y Ojeman realizaron un estudio, del que se desprende que 41 de los 46 centros consultados recurrían a una resección cortical de tejido circundante a la lesión (Spencer y Ojeman, 1993). Esto lo llevaban a cabo basándose fundamentalmente en la ECoG en 35 centros, en la RM en 11 y en estudios histológicos intraoperatorios en otros 16 centros; 31 de los 46 ven fundamental realizar estudios funcionales.

Las premisas que se barajan para estar a favor de uno u otro planteamiento quirúrgico, de cuyas bases hemos ya hablado ampliamente son, en resumen, las siguientes. 1.- En el caso de los partidarios de la lesionectomía, que la lesión no produce una zona epileptógena permanente y que, en caso de persistir las crisis, se puede evaluar y plantear la reintervención. 2.- En el caso de los partidarios de la resección tallada, que



la corteza asociada a la lesión es responsable de la persistencia de las crisis tras la cirugía, dado que puede hacerse funcionalmente independiente o que, a veces, es distinta o está distante de la lesión, dada la posibilidad de generarse un foco epileptógeno secundario si ha transcurrido suficiente tiempo de evolución de la epilepsia.

Si tenemos en cuenta estos principios, en una Unidad de Cirugía de la Epilepsia nos podríamos encontrar con varias posibilidades o planteamientos quirúrgicos que deben adaptarse según los requerimientos de cada paciente : A.- Lesionectomía sensu stricto. En pacientes con lesión en áreas elocuentes de lenguaje, visión, memoria, etc. B.- Lesionectomía incluyendo márgenes corticales adyacentes a la lesión. C.- Lesionectomía más resección de zona epileptógena a distancia (complejo amígdalo-hipocámpico), de acuerdo con datos neurofisiológicos pre e intraoperatorios, si las pruebas neuropsicológicas no contraindican dicha resección de las estructuras mesiales (Fried y Cascino, 1993). 4.- Resección de la zona epileptógena sin resecar la lesión. Sería excepcional dado que el acceso quirúrgico a cualquier zona de la corteza cerebral es posible; aunque ha habido autores que lo han propuesto para casos en los que se involucra la cara interna de la unión ténporo-parieto-occipital (Fish et al, 1989 ; Sperling et al, 1989 B).

Resección Cortical

La resección cortical se indica en pacientes con crisis parciales simples, complejas o secundariamente generalizadas, en las que el complejo lesivo-epileptógeno se localiza en las diferentes regiones corticales cerebrales.

El objetivo de la intervención quirúrgica es extirpar solamente el suficiente tejido neuronal para eliminar las crisis. Tras la evaluación prequirúrgica se delimita el área



responsable de la generación de las crisis epilépticas y se demuestra que su extirpación no va a producir déficits neurológicos o trastornos cognitivos adicionales e inaceptables (Engel, 1996 B).

La evaluación prequirúrgica de los pacientes se adapta a cada Unidad de Cirugía de la Epilepsia y a la intervención quirúrgica que se va a llevar a cabo (Lüders et al, 1993 A). Esta puede efectuarse bajo anestesia local o general. La anestesia local se reserva para aquellos casos en que el CLE está próximo a zonas del lenguaje, pues será precisa una gran colaboración por parte del paciente; hoy día esto se puede obviar, en gran parte gracias a la colocación de redes de electrodos subdurales de forma crónica que permiten estudios funcionales muy completos, con el paciente en condiciones de mucha mayor comodidad y capacidad de colaboración.

Los límites de la corteza cerebral a resecar van a venir dados por el estudio ECoG realizado inmediatamente antes, o bien por los resultados obtenidos en los estudios crónicos previos con electrodos subdurales o profundos.

Los tipos de procedimientos quirúrgicos admitidos internacionalmente son: resecciones corticales temporales (incluyendo o no una amígdalo-hipocampectomía), resecciones corticales frontales, parietales, rolándicas, occipitales, y zonas de transición entre las anteriores.

Si nos centramos en la ELT, antes de la recurrir al tratamiento quirúrgico se han tenido que considerar una serie de pasos diagnósticos previos: 1.- Se trataría de una epilepsia farmacorresistente. 2.- De tipo parcial frente a generalizada, es decir, implicaría la presencia de un solo CLE. 3.- Dicha lesión estaría localizada en alguna parte del lóbulo temporal. 4.- La lesión morfológica podría ser o no visible (RM, TAC) y puede coincidir o no con la expresión neurofisiológica y funcional (PET, SPECT, EEG, Neuropsicología). 5.- Es necesario determinar el origen de las crisis en el área a



extirpar y que las estructuras ipsilaterales respetadas y del lóbulo temporal contralateral puedan mantener la memoria y no alterar otras zonas funcionales importantes, como son las áreas del lenguaje.

La cirugía de la epilepsia parcial temporal va desde la clásica lobectomía temporal (Penfield y Jasper, 1954) hasta la amigdalohipocampectomía selectiva (Yasargil et al, 1985; Wieser, 1986 B), pasando por técnicas intermedias que implican resección neocortical anterior y áreas hipocámpicas, parahipocámpicas y amígdala (Doyle y Spencer, 1997).

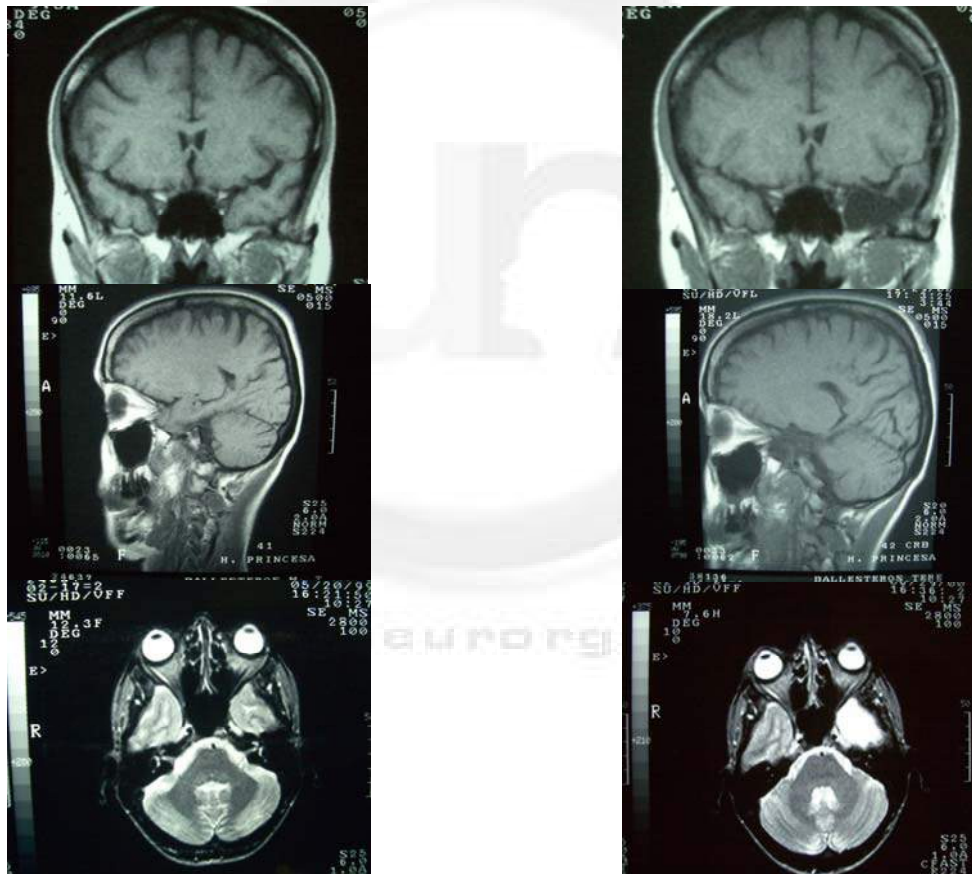
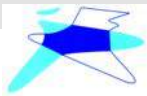


FIGURA 13. RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL: LOBECTOMÍA TEMPORAL IZQUIERDA

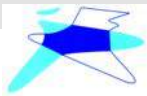
A la izquierda y de arriba abajo, cortes coronal, sagital (ambos en T1) y axial (en T2) del estudio prequirúrgico de un paciente. A la derecha, cortes similares tras una lobectomía temporal izquierda.



Disponemos de una extensa bibliografía sobre el abordaje quirúrgico al lóbulo temporal, como son los trabajos de Awad (1992) sobre anatomía quirúrgica, Ojeman y Engel (Ojeman y Engel, 1987; Ojeman, 1991) sobre su exploración funcional, Crandall (1991) sobre la técnica quirúrgica de su resección en bloque, así como los diferentes abordajes a las estructuras límbicas de Olivier (1991) y Yasargil (1985).

No es nuestro objetivo la descripción de las técnicas neuroquirúrgicas, pero sí exponer que existen dos grandes visiones o abordajes a la epilepsia del lóbulo temporal (García de Sola, 2003 A). La de aquellos que estiman que existe un proceso uniforme de pérdida neuronal y gliosis en estructuras mediales, para los que lo importante es identificar los pacientes que tengan o puedan tener esta alteración y llevar a cabo una resección estándar. Por el contrario, los que piensan que la epilepsia del lóbulo temporal es un proceso heterogéneo y, por tanto, puede variar la extensión del CLE en cada paciente, abogan por una resección tallada. Los enfoques diferentes a la hora de la evaluación preoperatoria y los diferentes criterios de selección, hacen que las comparaciones sean difíciles de establecer (Ojeman, 1987).

Para Spencer y Ojeman (1993), aunque la lesión patológica de la epilepsia del lóbulo temporal pueda estar situada en cualquier zona cortical, con mayor frecuencia se localiza en el área medial. Cuando el CLE no está claramente determinado en uno de los hemisferios, como es el caso de las epilepsias bitemporales, Spencer considera tres criterios mínimos para la intervención: a) que al menos el 50% de crisis comiencen en el hemisferio que se va a intervenir, b) la memoria preservada (con el test de Wada) esté localizada en el hemisferio contralateral, y c) no haya evidencia de epilepsia extratemporal en los estudios prequirúrgicos.



Otras técnicas quirúrgicas

Técnicas de estimulación

Tienen más posibilidades teóricas que reales en el momento actual. Con la finalidad de disminuir la excitabilidad cortical se han propuesto técnicas de estimulación a nivel de la corteza cerebelosa (Cooper, 1973, 1978), del núcleo ventral anterior (Cooper y Uptom, 1985), del núcleo centromediano talámico (Velasco et al, 1987) o del núcleo caudado (Drlichova et al, 1984). Adolecen todas de la falta de un modelo animal adecuado y de ensayos clínicos suficientes, similares a los que se llevan a cabo, por ejemplo, en la evaluación de nuevas drogas antiepilépticas.

Mención aparte merecen otras dos técnicas de estimulación que pudieran ofrecer mejores resultados. En primer lugar la estimulación del nervio vago (Penry y Dean, 1990) a nivel cervical, cuyo uso se está extendiendo de forma muy rápida, llegando en el momento actual a contabilizarse más de 7.000 implantes en el mundo. Los factores que más han influido en esta difusión han sido: 1.- La técnica quirúrgica es sencilla y con muy baja morbilidad. 2.- Los resultados se han comparado con los de las nuevas drogas antiepilépticas, en lugar de con los resultados obtenidos con los otros tipos de tratamiento quirúrgico (McLachlan, 2001). Así, se ha demostrado que presenta un control similar a la mayoría de dichas drogas, en el sentido de ofrecer un porcentaje de mejoría o disminución de más del 50% del número de crisis en porcentajes alrededor del 50% de los pacientes intervenidos, aunque el porcentaje real de pacientes libres de crisis a largo plazo es anecdótico, por lo que ha de ser considerada como una técnica de tratamiento paliativo.

En segundo lugar, es de muy reciente actualidad la estimulación del núcleo subtalámico para el tratamiento de pacientes con epilepsia farmacorresistente, con técnica similar a la utilizada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson



(Benavid et al, 2001). Se basa en la capacidad inhibitoria de la sustancia negra sobre las crisis epilépticas (Depaulis y Vergnes, 1994) y el papel modulador que tiene sobre ella el núcleo subtalámico (Alexander y Crutcher, 1990). En este sentido, la supresión del efecto excitador del núcleo subtalámico sobre la sustancia negra inhibe, a nivel experimental, las descargas epilépticas (Vercueil et al, 1998).

Las posibles aplicaciones en humanos están por venir y probablemente precisen sistemas más sofisticados que incluyan estimulación dependiente del EEG (Benabid et al, 2001).

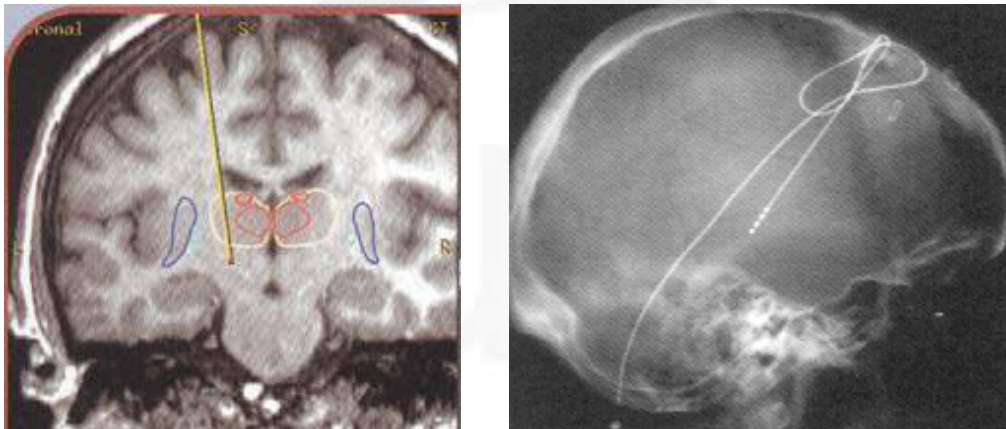


FIGURA 14. ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

Resonancia craneal (corte coronal, a la izquierda) y radiografía de control (a la derecha) que muestran la colocación de los electrodos para estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico

www.neurorgs.com

Otras técnicas

Aún en fases menos avanzadas de investigación, son los implantes neuronales (Stevens et al, 1988) o sistemas de infusión o administración de fármacos en el propio CLE.



RESULTADOS QUIRÚRGICOS

Como acontece en otros muchos procedimientos terapéuticos, la popularidad de la cirugía de la epilepsia no está avalada por la evidencia científica que proporcionarían ensayos clínicos aleatorizados, sino por estudios observacionales. La agresividad, el carácter irreversible y el coste de estos procedimientos exigen una evidencia científica sólida sobre sus beneficios. Para ello se creó una Conferencia de Consenso (1990). Estas tentativas siempre se topan con limitaciones de difícil resolución:

- La realización de ensayos clínicos aleatorizados (aceptados como la mejor fuente de evidencia científica) no es factible
- No hay aún concordancia en el método a utilizar para la evaluación de los resultados quirúrgicos
- El volumen de pacientes disponible en muchos centros no permite sacar conclusiones sólidas, lo que apunta a la necesidad de colaboración multicéntrica

Aspectos metodológicos

Como hemos visto, no disponemos de evidencia científica que apoye el tratamiento quirúrgico de la ELT, pero sí de suficientes datos como para aceptar su indicación en pacientes seleccionados. La realización de estudios clínicos en los que los grupos de casos y controles solamente se diferencien en la intervención quirúrgica nos permitiría ampliar el grado de evidencia, pero solamente se pueden llevar a cabo durante periodos limitados de tiempo, mientras se pueda diferir con seguridad la cirugía de los pacientes del grupo control, pues retrasarla sería inaceptable a la vista de los datos disponibles. De este modo, no pueden compararse periodos postquirúrgicos prolongados



con el grupo control (Berg, 1994; Berg y Vickrey, 1994). El único estudio clínico que se inició en Estados Unidos tuvo que suspenderse porque muy pocos pacientes aceptaban las condiciones (Dashieff et al, 1994). Sí disponemos de estudios observacionales no aleatorizados (Berg, 1995). La experiencia se obtiene del seguimiento de los pacientes operados, tras evaluar la existencia de crisis y otros parámetros clínicos modificables tras la cirugía (que expondremos más adelante). Al no disponer de grupo control, estos cambios no puede asegurarse en qué cuantía se deben a la cirugía o a otros factores (estudio exhaustivo del paciente en UCE, evolución natural de la enfermedad, etc).

Sobre la historia natural de la epilepsia farmacorresistente hay pocos trabajos publicados. En uno que incluía a 39 pacientes adultos (Ojemann y Dodrill, 1992), seguidos entre 1 y 8 años, no se obtuvo control de las crisis en ningún caso, a pesar de una atención médica exhaustiva, pero el 15 % de los pacientes consiguieron reducir la frecuencia de las mismas de forma significativa. Un estudio con tamaño muestral mayor (Guldvog et al, 1994 B), mostró que hasta el 75 % de los niños con epilepsia farmacorresistente (al menos dos años con una o más crisis mensuales y tratamiento adecuado) dejaban de tener crisis en un periodo de 20 años, especialmente los casos de epilepsia criptogénica.

Disponemos de otros estudios realizados en adultos que sugieren cierta mejoría en pacientes que no se operan (Guldvog et al, 1991 A y B; Vickrey et al, 1995 A). Esto puede relacionarse con algunas remisiones observadas muchos años tras la cirugía en algunos casos (Elwes et al, 1991). ¿Las remisiones tardías (tras más de 5 años de la cirugía) tienen relación con la cirugía, o con la evolución natural de la enfermedad, incluso habiéndola evitado? ¿Cuántas crisis se ha ahorrado el paciente por la cirugía y cuántas por la historia natural de su enfermedad?

La falta de evidencia científica y el hecho de que la ELT puede mejorar con el

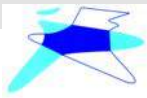


paso de los años ha llevado a recurrir a la cirugía cuando los pacientes llevan 10 o más años con crisis resistentes a la medicación, una vez descartada una lesión quirúrgica (tumor o cavernoma).

Un paso más allá de las series de casos son los estudios no aleatorizados retrospectivos. Nos referiremos a dos: uno se realizó en Noruega (Guldvog et al, 1991 A y B) y otro en Estados Unidos (Vickrey et al, 1995 A). En ambos estudios se comparaban pacientes con epilepsia de severidad semejante, separando los que se operaron y los que no. Y en ambos los investigadores llegaron a concluir que el pronóstico en lo que se refiere a la reducción de crisis era significativamente mejor en los pacientes operados, incluso tras más de 10 años de seguimiento. Entre los pacientes operados, más de la mitad quedó libre de crisis, frente a un pequeño porcentaje en el grupo no operado.

El estudio de UCLA (Vickrey et al, 1995 B) incluyó 202 pacientes consecutivos estudiados en una UCE consolidada, en un periodo de 16 años. Queda patente la dificultad para obtener tamaños muestrales suficientes sin necesidad de periodos de inclusión prolongados. El Instituto Neurológico de Montreal ha sido una de las fuentes más ricas de información sobre cirugía de la epilepsia, pero han necesitado más de 50 años para conseguir series cuantiosas, durante los cuales son innumerables los cambios técnicos y tecnológicos incorporados. No parece oportuno estudiar conjuntamente a pacientes cuya cirugía es tan distante en el tiempo, pero así ha de hacerse a la hora de aproximar los resultados terapéuticos. Engel consideró los resultados obtenidos por diversas series de las décadas previas a 1986, y de las publicadas entre 1986 y 1990 (Engel et al, 1993). Los criterios de indicación quirúrgica habían cambiado tanto, que incluso en algunos resultados puntuales parecían mejores las series más antiguas.

Todos estos hechos hacen muy complicada la evaluación de los resultados



quirúrgicos, y sobre todo los cambios que tras la cirugía se desarrollan en la historia natural de la enfermedad.

Evaluación de los resultados quirúrgicos

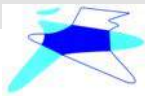
El control de las crisis, que ha sido clásicamente el objetivo a valorar en el estudio de los pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia, se ha establecido según distintos criterios (Vickrey et al, 1995 B). Esto complica las comparaciones entre estudios. Además, deben considerarse otros factores a la hora de evaluar la evolución de los pacientes: su calidad de vida, su empleo, los cambios producidos en su integración social y las complicaciones provocadas por la cirugía.

Control de las crisis

El modo habitual de analizar el control de las crisis es la comparación, en porcentaje o en números absolutos, con la situación previa del paciente. No es una estrategia adecuada, pues no informa de manera directa sobre la mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Por ejemplo, la reducción de una crisis mensual es un éxito en quien tiene una crisis al mes, pero no habrá cambios en quien tiene 10 crisis mensuales.

Los resultados quirúrgicos que encontramos en la literatura abarcan un margen muy amplio a la hora de cuantificar los éxitos quirúrgicos (Penfield y Paine, 1955; Falconer y Serafetinides, 1963; Willie et al, 1987), debido a la variabilidad técnica que se puede encontrar entre ellas (algunas series abarcan periodos de inclusión de décadas) y, sobre todo, a las distintas formas de evaluar los resultados.

Con la intención de unificar criterios, se diseñó un estudio (Vickrey et al, 1995 B) en el que se comparaban siete clasificaciones diferentes con los resultados de una escala de calidad de vida diseñada para pacientes epilépticos (Epilepsy Surgery Inventory-55



(ESI-55) -Vickrey et al, 1992-). Se pasó la escala a 133 pacientes que se habían sometido a cirugía de la epilepsia. Se clasificó su situación postquirúrgica según las siete clasificaciones, y se hallaron diferencias tales que permitieron afirmar que no eran comparables entre sí. Esto hace que se deba asumir por todas las UCEs una clasificación válida, para obtener en los diferentes centros datos comparables.

La clasificación estandarizada más difundida de los resultados postquirúrgicos 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 II:

Grado I		Libres de crisis discapacitantes
Grado II		Casi libre de crisis o crisis excepcionales discapacitantes
Grado III		Mejoría que ha valido la pena
Grado IV Mejoría que no ha valido la pena	A	Reducción significativa
	B	No cambios apreciables
	C	Empeoramiento

TABLA II. CONTROL DE LAS CRISIS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE ENGEL

Como vemos, una disminución del 50-75% del número de crisis, para algunos autores podría significar estar en el grado III, pero para otros es claramente un grupo IV-A.

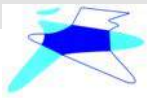
Debe quedar claro el valor que se dé a las auras, para que la clasificación sea



aplicable sin diferencias metodológicas en los diferentes centros. En la clasificación de Engel se consideran crisis no discapacitantes, y pueden presentarse en pacientes con grado I. También debe unificarse el valor que se le atribuya a la recurrencia de crisis tras un tiempo sin ellas. Tradicionalmente se han considerado como categoría separada de los éxitos quirúrgicos (Annegers et al, 1979), pero debe tenerse en consideración que en muchas ocasiones las recurrencias acontecen al disminuir dosis, retirar FAE o cambiarlos, por lo que no nos informan de fracasos quirúrgicos, sino de un manejo inadecuado de la medicación (esos pacientes podían haber permanecido sin crisis). No debemos olvidar que en ciertas circunstancias debe intentarse la reducción los FAE, por lo que las recurrencias en estos casos no modifican sustancialmente el pronóstico. Se han diseñado estudios de supervivencia enfocados a determinar las probabilidades de recurrencia en estos pacientes (Camfield et al, 1993; Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, 1993; Guldvog et al, 1994 A; Guldvog et al, 1994 B).

Hay otro dato importante que aclara la dificultad en la valoración: Engel et al (1993), refieren que para valorar a un paciente en un nivel II se precisarían, además de los datos cuantitativos sobre el porcentaje de reducción del número de crisis, información cuantificada sobre su estado cognitivo y de calidad de vida, datos estos últimos prácticamente inexistentes en todas las series.

Los niveles I y II de Engel, no obstante, son fáciles de homogeneizar y comparar entre UCEs y se consideran como éxitos quirúrgicos, ya que suponen la desaparición completa de las crisis o la existencia de fenómenos críticos no discapacitantes (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



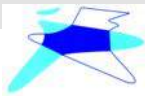
complejos de homogeneizar y valorar, pero están prácticamente en proporción con los anteriores niveles (García de Sola, 2003 B).

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. Con el fin de tener una visión acertada del resultado real de la cirugía de la epilepsia, Engel (1987) reunió la experiencia de las UCEs más importantes y dio unos resultados globales tras la International Palm Desert Conference on Epilepsy Surgery: en lo referente a las resecciones temporales, en más de 2000 casos, el 55,5% quedaron libres de crisis. Varios años después el mismo Engel volvió a reunir la experiencia de las UCEs y en la II International Conference on Epilepsy Surgery, en 1993, (Engel et al, 1993) comunicó que en las resecciones temporales (más de 3.000 pacientes) se conseguía una media de casi el 68% de pacientes libres de crisis. Aparecen además, en esta recopilación de 1993, nuevos conceptos de intervención y sus resultados: 415 amígdalo-hipocampectomías selectivas, con un 68,8% de pacientes libres de crisis y 295 lesionectomías, con un 66,6% libres de crisis. Esto llevó a conclusiones como que en estos 5 años, la mejoría en el tratamiento fue visible en las epilepsias temporales, y que en estas y en las lesionectomías se observaban los mejores resultados.

Factores pronósticos

Existe una tendencia a disminuir progresivamente con el tiempo el número de pacientes libres de crisis, por lo que sería recomendable estudiar los factores predictivos de un buen resultado quirúrgico, que garanticen un alto porcentaje de éxitos del que partir (García de Sola, 2003 B).

Con relación a los factores clínicos, en la epilepsia temporal destacan:



- Una etiología conocida
- Informe de anatomía patológica compatible con esclerosis mesial en el tejido reseado
- Ausencia de crisis secundariamente generalizadas.

Para Rossi et al (1994), la cantidad de tejido cerebral implicado en la génesis y el mantenimiento de las crisis es la variable que más influye en los resultados, por este orden:

- La extensión de la resección de la zona lesiva
- La extensión de la zona irritativa (EEG intercrítico)
- La extensión de la zona epileptógena (EEG ictal, sin y con electrodos invasivos)
- La extensión en la resección de la zona epileptógena

Rossi et al (1994) llegan a esta conclusión tras observar que, cuando la resección de la zona lesiva es completa, el resultado es mejor que cuando es incompleta (85,7 frente a 25,8 % de pacientes libres de crisis); cuando la resección de la zona epileptógena es completa, el resultado es mejor que cuando es incompleta o no se ha definido bien preoperatoriamente (80,3% frente a 45,5% de pacientes libres de crisis); cuando la resección de la zona lesiva y de la zona epileptógena es completa el resultado es aún mejor que cuando es incompleta en ambas zonas (93% frente a 41% de pacientes libres de crisis). Es importante la aportación que se realiza en este estudio, en cuanto a que la resección limitada solamente a la zona epileptógena (respetando la zona lesiva) es escasamente relevante para obtener la desaparición de las crisis, aunque queda como único método válido cuando no hay lesión objetivable preoperatoria.

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) dan los mejores valores predictivos (Cascino et al, 1993).

Recurrencia de las crisis en función de su etiología

Ya hemos visto que la recurrencia de crisis va a depender de la localización del foco epileptógeno. Pero hay otro factor importante a tener en cuenta: la etiología. Berkovic et al (1995) estudiaron la probabilidad de quedar libres de crisis durante 2 y 5 años que tenían los pacientes con epilepsia temporal, en relación con la anatomía patológica. Así, la existencia de esclerosis mesial se relacionó con un porcentaje del 62 y 50% (a los 2 y 5 años respectivamente) de pacientes libres de crisis; los tumores y cavernomas, con un 80 y 69%; mientras que cuando el tejido era normal las probabilidades de quedar libres de crisis a los 2 años fueron del 36% a los dos años, y del 21% a los 5 años. En la experiencia de la UCE de la Universidad de Yale, las alteraciones del desarrollo son las que mayor tendencia tienen a la recurrencia a largo plazo, seguidas de la esclerosis mesial temporal y cavernomas (25, 15 y 10 % respectivamente). De forma que la estimación más correcta hasta ahora de los resultados reales a muy largo plazo podría ser la de Spencer (1996) con un porcentaje de pacientes libres de crisis, en seguimiento de 2 a 10 años de un 75% para los tumores, un 67% en esclerosis mesiales, un 58% en alteraciones del desarrollo, un 60% en cavernomas y un 43% cuando la anatomía patológica es normal.

Recurrencia de las crisis en función de la técnica quirúrgica utilizada

No hay diferencias significativas que indiquen cuál es la técnica quirúrgica con mejores resultados. Más aún, dentro de la misma técnica, la cantidad de tejido a reseca tampoco parece que tenga una gran influencia. Como ejemplo, Rasmussen y Feindel



(1991 A y B) revisan su experiencia en lobectomías temporales con un seguimiento mínimo 2 años (rango de 2 a 24 años) y presentan 2 series de 100 enfermos consecutivos cada una. En la primera se hace una extensa resección del hipocampo, con un 55% de pacientes en grado I-II de Engel. La segunda, con mínima resección del hipocampo (pero incluyendo al menos amígdala y uncus), con un 53% de pacientes en grado I-II de Engel. Para ellos estos resultados se deben al importante papel de la amígdala en la generación de las crisis.

Para otros autores la importancia más relevante la tiene el hipocampo. En la exploración con RM de alto campo las imágenes de alteración se visualizan sobre todo a nivel hipocámpico. Más aún, la esclerosis mesial llega a ser bilateral en el 80% de los casos, aunque asimétrica (Spencer, 1998). Para aumentar aún más la complejidad del problema, Spencer (1998) refiere que además de la atrofia hipocámpica visible en la RM puede haber dentro de lóbulo temporal otras zonas de inicio de las crisis. Y que, cuando hay más de una lesión visible, la RM no distingue cuál es la zona epileptógena.

Estos datos hacen que la epilepsia del lóbulo temporal no deba ser tomada a priori como un problema fácil de abordar. Los pacientes precisan un estudio completo de neuroimagen y neurofisiológico y, a la menor duda, ha de ampliarse con pruebas más complejas de neuroimagen funcional e incluso con estudios neurofisiológicos con electrodos invasivos.

Farmacorresistencia de las crisis tras la cirugía

El problema de que las crisis que reaparecen se puedan hacer de nuevo incontrolables es otro de los conceptos importantes y fue abordado por Wingkun et al (1991). En su estudio, el 80% de los pacientes con recurrencia de las crisis tienen alta probabilidad de continuar teniéndolas, y de ellos en más de la mitad de los casos es

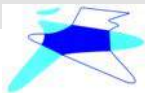


probable que se hagan farmacorresistentes. De las epilepsias temporales, el 50 % se hacen incontrolables, mientras que las epilepsias extratemporales que recurren, el 75% se hace farmacorresistentes. Las crisis postquirúrgicas son similares a las preoperatorias en un 74%, siendo más frecuente esta similitud en las epilepsias extratemporales que en las temporales y teniendo más probabilidades de desarrollar epilepsia incontrolable los pacientes con crisis similares a las preoperatorias.

Tiempo de seguimiento recomendable para establecer un pronóstico

Lüders et al (1994) proponen los primeros 6 meses como periodo fiable para conocer lo que va a ocurrir posteriormente. Los pacientes libres de crisis a los 6 y 12 meses postoperatorios desarrollan crisis con un 5% de incremento/año en los primeros 3-5 años y después hay un incremento menor de pacientes que recurren durante los siguientes 10-20 años. Por tanto, la proporción esperada de pacientes libres de crisis a los 10-15 años es la mitad que el porcentaje de pacientes libres de crisis a los 6 meses (Lüders et al, 1994).

Lüders et al (1994) hacen un abordaje a este fenómeno de recurrencia de crisis y observan que de los pacientes que no tienen crisis en la primera semana tras la cirugía, el 87% está libre de crisis a los 6 meses y el 77% a los 2 años. Ven, asimismo, que pasados los 6 meses hay una ligera tendencia a recurrir las crisis, que se continúa durante al menos los 2 primeros años. Esta tendencia progresiva a la recurrencia de las crisis es poco relevante, ya que en el grupo de pacientes libres de crisis en los primeros 6 meses solamente el 7% habían empeorado a los 2 años de seguimiento, pero mantenían una reducción significativa de las mismas. Por el contrario, ninguno de los pacientes con crisis durante el primer año quedó después libre de crisis.



Según Engel (1987), el tiempo mínimo necesario tras la cirugía, para dar con cierta certeza un pronóstico a largo plazo, ha de ser de 2 años. Considera que debe esperarse más para establecer el pronóstico porque, como hemos visto, con prolongados seguimientos postquirúrgicos, la proporción de pacientes libres de crisis disminuye progresivamente. Generalmente se han seguido estas directrices en la literatura científica.

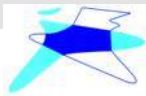
Calidad de vida y empleo

Los análisis de calidad de vida, los aspectos sociales y laborales de los pacientes, deben estudiarse de forma diferente en los distintos países, pues cambian ampliamente la cultura, la educación, el nivel económico y el sistema sanitario, y con ello el nivel socioeconómico de los pacientes que se operan. Las comparaciones se vuelven complicadas, y en función de las variantes citadas deberían validarse las modificaciones precisas de las herramientas de estudio.

Los beneficios de la cirugía de la epilepsia no se pueden medir exclusivamente por el control de las crisis (Taylor y Falconer, 1968; Vickrey et al, 1993). La reducción de las crisis debe llevar consigo otros beneficios vitales.

La calidad de vida en relación con la salud (CVRS), el empleo, la educación, las actividades sociales, mermadas por la epilepsia farmacorresistente, son los verdaderos objetivos de los pacientes que deciden operarse. Pero a la hora de evaluar estos aspectos en los pacientes operados se encuentran resultados contradictorios en la bibliografía.

Según Vickrey et al (1992), existe una relación directa entre el grado de control de las crisis y la CVRS. Pero si comparamos pacientes no operados y operados (Vickrey et al, 1995 A), solamente se aprecian mejoras discretas sin significación estadística en la CVRS en la evolución de ambos grupos a favor del quirúrgico, a pesar de una clara



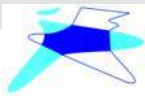
disminución de las crisis en estos.

Los cambios en la situación laboral de los pacientes constan en los estudios de Vickrey et al (1995 A) y Guldvog et al (1991 A y B). Según el primer autor, mejoran los empleos en los pacientes operados con tendencia no significativa; Guldvog no encuentra mejoría sustancial en los pacientes que se operan. Otros estudios sugieren que los pacientes que se han sometido a cirugía de ELT no modifican su actividad laboral (Fraser, 1988, 1993 y 1994).

Por fortuna, los resultados no son siempre tan ambiguos. Disponemos de trabajos en los que se encuentran mejorías significativas en los aspectos sociales y económicos que rodean al paciente (Taylor y Falconer, 1968; Augustine et al, 1984; Huber, 1990; Williams et al, 1994).

Ante las llamativas divergencias en los resultados publicados, Dodrill et al (1991) revisaron 17 estudios que analizaban el impacto psicosocial de la cirugía de la epilepsia; encuentran que en dos terceras partes de los casos se objetivaba mejoría en las relaciones interpersonales. Los aspectos psicosexual y psicosocial mejoraban en una gran mayoría de los pacientes. También observaron mejorías en los ámbitos vocacional y laboral de los pacientes, aunque los criterios de empleo en varios trabajos incluían actividades no remuneradas o remuneradas pero en el domicilio de los pacientes.

Los resultados positivos se limitaban a los pacientes sin crisis o muy bien controlados. Aunque, de ellos, los pacientes con trastornos psiquiátricos o cognitivos, y los que permanecieron desempleados durante un periodo prolongado antes de la cirugía, en raras ocasiones consiguieron empleos estables. Apenas encontraron trabajos en los que se describiera la impresión global de los pacientes con respecto a los resultados de la cirugía a que se habían sometido. En general, tras operarse reconocían la disminución significativa de las crisis.



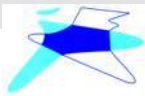
Relación entre el control de las crisis tras la cirugía y la mejoría en la situación psicosocial de los pacientes

El grupo de Montreal (Seidman-Ripley et al, 1993) exponen resultados claramente positivos en 15 pacientes que, tras un seguimiento de un año, permanecieron sin crisis, y no encuentran mejoría significativa en 15 pacientes en los que las crisis no se habían erradicado. Disponemos también de un estudio prospectivo sin grupo control, en el que el empleo mejora de forma sustancial tras la cirugía y de forma íntimamente relacionada con el control de las crisis (Sperling et al, 1995). En este trabajo se encuentra relación entre la edad a la que se realiza la cirugía y los resultados en el campo laboral. Estos serán peores en mayores de 40 años, mejores en los adultos jóvenes y, sobre todo, en los estudiantes. También se observa una latencia de hasta 6 años en muchos pacientes desde la cirugía hasta que obtienen trabajo.

Efectos neuropsicológicos, psiquiátricos y cognitivos

Tras la cirugía, las funciones neuropsicológicas pueden mejorar, tanto en áreas verbales como no verbales (Milner, 1975; Hermann y Wyler, 1988; Olivier, 1988). En el ámbito de la cirugía de la ELT las pruebas neuropsicológicas se centran en el estudio de la memoria verbal (lóbulo temporal dominante) y visuo-espacial (no dominante). No está claro si esta mejoría se debe al cese de las crisis o a la reducción de la medicación, pero sí parece que es subsidiaria de la función del lóbulo contralateral al operado. En todo caso, acontece fundamentalmente en pacientes que alcanzan la supresión de las crisis (Rausch y Crandall, 1982; Martín et al, 1997).

Pero debe destacarse que entre los efectos adversos de la lobectomía temporal destaca el déficit de memoria (Milner, 1972; Novelly et al, 1984; Jones-Gottman, 1992).



Aspectos psiquiátricos

En los pacientes epilépticos, tanto las crisis en sí como la disfunción cerebral que provocan pueden provocar síntomas psiquiátricos.

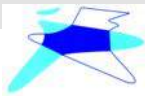
En algunos casos, la lobectomía temporal dará lugar a alteraciones psiquiátricas (Fenwick et al, 1993). Pueden desarrollarse depresión, disconductas, psicosis, trastornos afectivos y disfunción sexual. También puede disminuir la tolerancia a las crisis (Ferguson et al, 1993).

Fenwick et al (1991) y Leinonen et al (1994) encuentran psicosis postoperatoria en menos del 10 % de los pacientes. Son más frecuentes los casos de ansiedad y depresión (hasta en el 25 % de los pacientes). En el trabajo de Koch-Weser et al (1988), los síntomas depresivos fueron transitorios, no así los ansiosos; esto probablemente responda a la “nueva vida” a que se exponen los pacientes, sin crisis y adquiriendo responsabilidades en muchos de los casos.

En los trabajos de Guldvog et al (1991 A y B) las incidencias psiquiátricas se presentaban con frecuencia sustancialmente mayor en los pacientes operados que en el grupo control. Todo esto apunta a la conveniencia de incluir la evaluación psiquiátrica en el protocolo de seguimiento de los pacientes tras la cirugía (Vickeroff et al, 1994).

Pero también es esperable la mejoría en muchos pacientes, al cambiar cuando la cirugía es curativa los entornos familiar y social (Ferguson et al, 1993).

En la UCE del Hospital de la Princesa se han estudiado 28 pacientes con epilepsia temporal, a los que se les aplicó el test de Rorschach antes y 1 año después de la intervención (De Felipe et al, 1998). En la situación preoperatoria, la mayoría (82%) presentaban algún índice patológico (inhabilidad social: 60%; depresión: 46%; psicosis esquizofreniforme: 26%). En el postoperatorio se evidencia una pequeña disminución en la proporción de pacientes que presentan algún índice patológico (del 82 al 75%).



Destacan 3 de los 17 pacientes que presentaban un alto índice de inhabilidad social, que mejoran hacia la normalidad, aunque otros 3 empeoran. Lo mismo ocurre con la depresión: mientras que 5 de los 13 pacientes con alto índice depresivo mejoran, 3 empeoran. En cuanto al índice de suicidio, lo presentaban 6 pacientes en el preoperatorio, y de éstos 3 dejan de presentarlo; pero 3 pacientes lo presentan por primera vez tras la intervención. E igual fenómeno ocurre con los índices patológicos esquizofreniformes: de los 6 sujetos con índices patológicos, 3 mejoran pero aparecen otros 3 pacientes que no tenían índice esquizofreniforme positivo.

En todo caso, aún no disponemos de trabajos con calidad metodológica suficiente para llegar a conclusiones sólidas sobre los aspectos psiquiátricos de la cirugía de la ELT.

Efectos adversos propios de la cirugía

El acto quirúrgico en sí conlleva un riesgo de infección. Las infecciones hoy día son infrecuentes y en un alto número reversibles o levemente incapacitantes.

Tras una lobectomía temporal, además del trastorno de memoria ya citado, son esperables otros déficits neurológicos, en general transitorios (cefalea, diplopia, etc). Más del 50 % de los pacientes pueden perder campo visual, aunque lo detectarán de forma subjetiva tan solo el 8 %. Pero también se presentan otros efectos no deseados más serios (especialmente hemiparesia y disfasia, como consecuencia de lesiones vasculares en quirófano), aunque en proporción menor: los estudios coinciden en que serán moderados o severos en 1-5 % de los pacientes (King Helgason et al, 1987; Huber, 1990; Lindsay, 1990; Mace y Trimble, 1991; Espinosa et al, 1994; Honeycutt et al, 1994; Holloway et al, 1995).

Aunque en la cirugía de la epilepsia la mortalidad es prácticamente inexistente, sin



embargo hay una posibilidad real de mortalidad tardía. Wyllie, et al (1998) revisan 136 pacientes, de los que 2 murieron en el postoperatorio inmediato (un niño de 8 años, tras lobectomía temporal y un niño de 6 meses tras resección de displasia cortical). Pero un 2% (3 pacientes) murieron más de 1 año después de la cirugía: dos tras estatus epiléptico y uno por muerte repentina e inexplicable. Este fenómeno de la muerte repentina es citado por Nashef et al (1995 A y B); refieren que en la epilepsia en adultos la muerte súbita aparece en un porcentaje del 1/200/año, y que en la epilepsia en niños el porcentaje es de 1/295/año. De forma que no parece existir un aumento de muertes súbitas tras la cirugía, en comparación con la aparición de este fenómeno en la epilepsia en general.

También pueden presentarse complicaciones, incluso severas, durante los estudios invasivos prequirúrgicos. Vickrey et al (1995 A) presentan tres fallecimientos (de 248 casos) como consecuencia de estos procedimientos. Por fortuna, las mejoras en las técnicas quirúrgicas y en las pruebas de diagnóstico han conseguido reducir los riesgos.

Los eventuales efectos adversos de la cirugía deben considerarse seriamente a la hora de indicarla. En los ya citados trabajos de Guldvog (1991 A y B) la aparición de déficits neurológicos se multiplicó por 10 en los pacientes operados con respecto al grupo control.

Los pacientes deben conocer con claridad a qué riesgo se exponen y cuáles son los beneficios potenciales de la cirugía; ellos deberán decidir y, por lo general consienten en llevarla a cabo.

Sólo queda reseñar la duda de que la lesión provocada por el acto quirúrgico fuera la causa de un nuevo foco epileptógeno. Esto es discutido por varios autores. Así, a favor de este tipo de epileptogénesis iatrogénica está el hecho de que en las reintervenciones gran parte del nuevo foco epileptógeno se encuentra en los bordes



(Wyler et al, 1989; Awad et al, 1991). Pero el hecho de que desaparezca tras una reintervención (Schwartz et al, 1997) lo contradice. Más bien parece que pudieran influir un componente genético de predisposición epileptogénica, o la resección incompleta del foco.

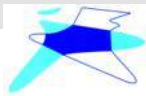
Reintervención quirúrgica

Recientemente, Schwartz y Spencer (2001) revisan las series anteriores y los éxitos obtenidos tras la reintervención. Encontraron entre un 20 y un 60% de pacientes libres de crisis de nuevo. Las causas más frecuentes de dichos éxitos fueron:

- a) La resección de una lesión no vista anteriormente (antes de disponer de la RM) y que fue visible tras realizar RM de control (Salanova et al, 1994)
- b) No haber realizado un estudio invasivo prequirúrgico adecuado antes de la primera intervención (Wyler et al, 1989)
- c) En el caso de la epilepsia temporal, haber dejado hipocampo residual epileptogénico (Germano et al, 1994)

Cuando la reintervención fue a nivel del lóbulo temporal, había una media de 57% de libres de crisis de nuevo. Es importante el hallazgo de que, cuando la resección fue lejana de los márgenes anteriores, sólo el 19% de los pacientes quedaron sin crisis.

Desde su punto de vista es importante el hecho de que los pacientes reintervenidos tengan hoy menores posibilidades de permanecer sin crisis de lo referido en anteriores publicaciones, dado que el estudio preoperatorio es actualmente más completo que antes. De forma que permanecen con crisis los pacientes con epileptogénesis secundaria, progresión de la enfermedad o resecciones limitadas para preservar la función cortical. Por tanto, sólo está indicada la reintervención si se demuestra la existencia de estructuras epileptogénicas residuales claramente



identificadas, si no se realizó antes un estudio neurofisiológico invasivo adecuado o porque el progreso de la enfermedad permita una nueva resección, en el caso de plantear intervenciones con carácter curativo. Siempre podrían plantearse intervenciones paliativas (García de Sola, 2003 B).

Los factores pronósticos sobre los resultados de las reintervenciones que encuentran Schwartz y Spencer (2001) tras realizar una revisión bibliográfica, fueron de dos tipos: a favor, el que existan lesiones estructurales residuales y EEG concordante y el hecho de que la reintervención extienda los límites de la anterior resección; en contra, que el EEG demuestre una zona epileptógena distante de la anterior resección, que la intervención se lleve a cabo distante de la anterior zona reseçada, que el EEG sea multifocal, que exista historia de encefalitis tras los 4 años de edad y que se presente recurrencia de crisis en el primer mes postoperatorio.

Rehabilitación postoperatoria

Como hemos visto, cada vez disponemos de más datos que muestran los beneficios desde el punto de vista médico de la cirugía de la ELT (Dasheiff et al, 1994), pero aún falta información que nos permita conocer la evolución psicosocial esperable. De hecho, no es una constante en los pacientes la mejoría en su capacidad funcional y en su calidad de vida (Derry y McLachlan, 1995). Puede requerirse una intervención psicoterápica exhaustiva para conseguir la mejoría esperada, sobre todo en los pacientes en los que se añade psicopatología a la experiencia, de por sí traumática, de una epilepsia farmacorresistente. A continuación se expondrán algunas claves de dicha intervención, de gran importancia para maximizar los beneficios de la cirugía.

Deben conocerse las expectativas que de los resultados quirúrgicos tengan el paciente y sus familiares. En muchos casos no son realistas (Thorbecke et al, 1993).



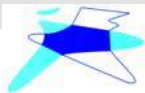
Antes de la cirugía es cuando debe comenzarse la “reeducación ” del paciente, con vistas a los eventuales cambios que experimentará. Esto es deseable, pero está fuera del alcance de la mayor parte de las UCEs todavía. De este modo, el paciente sabrá enfrentar la nueva situación, analizar los cambios favorables y asumir los efectos adversos que pudieran aparecer, así como el fracaso terapéutico. Con estos fines, la ayuda de un equipo cualificado (expertos en psicología, rehabilitación, trabajo social, terapia ocupacional) debe ser operativa desde que se indica la cirugía.

Debe conocerse la situación cognitiva, psiquiátrica y social de cada caso de forma protocolaria, y procurando emplear escalas estandarizadas.

Preparación de los pacientes antes de la cirugía

Debe realizarse una evaluación cognitiva, neuropsicológica y psiquiátrica protocolaria para detectar los pacientes que previsiblemente requerirán más ayuda. Estos serán los que muestren mayores limitaciones cognitivas, patología psiquiátrica, no hayan desarrollado mecanismos de defensa eficaces contra su enfermedad o incluso no la acepten. Una vez obtenida esta información, podrán trazarse unos objetivos y emitirse un pronóstico a largo plazo (Kiresuk y Sherman, 1968; Williams et al, 1994).

El paciente debe recibir preparación para exponerse a las técnicas a que será sometido. No solo las invasivas de estudio prequirúrgico, sino también la cirugía resectiva. Debe aprender a afrontar las complicaciones previsibles (ansiedad, depresión, cefalea, diplopia), generalmente transitorias; también resulta útil que conozca pacientes operados y sin crisis, para que adquiera confianza sin desconocer los riesgos.



Intervenciones postquirúrgicas

Tras la cirugía continúa la educación de los pacientes y sus familiares. Con el paso de las semanas se dispondrá de más información para ajustar el pronóstico y mostrar a los enfermos las expectativas correctas. El tratamiento postoperatorio de los pacientes resulta muy complicado, porque es habitual que vivan lejos de la UCE, donde reside la información global sobre su estado psicosocial. Es infrecuente que pueda realizarse el tratamiento en el lugar de residencia de los pacientes. Algunas UCEs programan consultas telefónicas, pues son complicadas las visitas en persona.

Si se produce algún déficit (disfasia, hemianopsia sintomática, amnesia, etc), el tratamiento se reenfocherà en función del mismo, recurriendo a terapia ocupacional o incluso a recursos tecnológicos que asistan al paciente.

Con frecuencia se requiere intervención en la esfera emocional, empleando psicoterapia cognitivo-conductual, incluso tratamiento farmacológico con antidepresivos y ansiolíticos.

Tras conocer los resultados de la cirugía, deberán considerarse las capacidades sociales y laborales que adquiere o recupera el paciente. Se le deberá educar con vistas a que sea más independiente para las actividades de la vida diaria, en los casos en los que esto no fuera así, y se le asesorará con vistas a que se forme para el empleo que mejor se ajuste a sus características, en función de sus deseos y capacidades.



OBJETIVOS

- Descripción de las características muestrales de la serie de casos tratados con cirugía del lóbulo temporal en la Unidad de Cirugía de la Epilepsia del Hospital Universitario de la Princesa entre mayo de 1990 y julio de 2001
- Descripción de los hallazgos neuropatológicos en las piezas quirúrgicas
- Análisis de los resultados quirúrgicos con relación al control de las crisis en el postoperatorio inmediato y tras un seguimiento de 6 meses, 1 y 2 años:
 - ✓ Crisis en el postoperatorio inmediato
 - ✓ Resultados globales a 6 meses, uno y dos años
 - ✓ Control de las crisis en función de: edad de los pacientes en el momento de la cirugía, edad de inicio de la epilepsia, años de evolución de la enfermedad, sexo, lado operado, frecuencia de las crisis antes de la cirugía



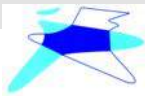
- Comparación de los resultados tras 6 meses de seguimiento con los obtenidos tras dos años

- Análisis de los resultados quirúrgicos en función de los hallazgos de la RM

- Descripción de la morbimortalidad quirúrgica

- Resultados clínicos de las reintervenciones quirúrgicas

- Estudio de la capacidad lateralizadora y localizadora del foco epiléptico de las pruebas de estudio prequirúrgico:
 - ✓ RM craneal
 - ✓ EEG
 - ✓ SPECT interictal
 - ✓ vídeo-EEG con EFO
 - ✓ Tests neuropsicológicos



MATERIAL Y MÉTODOS

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

El análisis comprende los pacientes operados en la Unidad de Cirugía de la Epilepsia del Hospital Universitario de la Princesa entre mayo de 1990 y julio de 2001. En este periodo, se realizó el estudio prequirúrgico a 241 pacientes consecutivos. De ellos, en 149 casos (61,8 %) se trataba de epilepsia temporal. El seguimiento sobrepasó los dos años en 137 (los pacientes sujetos a este trabajo); en 3 casos no se consiguió el seguimiento mínimo, y 9 pacientes no se operaron.

Los pacientes que accedieron al la UCE del H. U. Princesa se sometieron a un protocolo en cuatro fases (García de Sola, 1997). Para los casos de ELT:

FASE I

1. - Selección del paciente:

- A.- Diagnóstico de epilepsia parcial del lóbulo temporal, establecido mediante los datos clínicos, neurofisiológicos y de imagen accesibles en atención especializada
- B.- Cumplimiento de los criterios de farmacorresistencia (véase apartado correspondiente en la introducción)

2. - Valoración del paciente

- A.- Examen clínico-neurológico (anamnesis y exploración física)
- B.- Valoración neuropsicológica
- C.- Valoración neuropsiquiátrica, si precisa
- D.- Pruebas neurofisiológicas:



- a.- EEG convencional de 19 electrodos según el Sistema Internacional 10-20
- E.- Tests morfológicos
 - a.- TAC craneal (opcional)
 - b.- RM craneal (0,5 Tesla)
- F.- Test funcionales
 - a.- SPECT interictal , empleando HTMPO marcado con tecnecio
 - b.- PET (empleando glucosa marcada)
 - c.- RM funcional (opcional)
 - d.- Magnetoencefalografía, Magnes® de 154 canales (opcional)

3. - Toma de decisiones

El equipo de la U.C.E. valora la existencia o no de una epilepsia parcial con focalidad única y susceptible de resección quirúrgica

FASE II

4. - Valoración del paciente.- Estudios que requieren ingreso hospitalario:

- A.- Registro vídeo-EEG, con electrodos de foramen oval, (salvo en casos de tumor o cavernoma) en el Servicio de Neurofisiología Clínica, H.U. Princesa: los pacientes ingresan para someterse al estudio vídeo-EEG; se analizan las características clínicas de las crisis (vídeo) y los registros intercríticos de vigilia y sueño, y críticos (EEG).
- B.- Angiografía Digital (para caracterización anatómica): Sección de Radiología Vascular Intervencionista, H.U. Princesa, Madrid. Test de Wada, si está indicado.
- C.- Integración de imágenes morfológicas y funcionales, mediante un



programa de diseño por ordenador (Pulido y García de Sola, 1996).

5. - Toma de decisiones

El equipo valora, de acuerdo con los resultados obtenidos, el estudio y tratamiento subsiguiente.

FASE III

6. - Tratamiento quirúrgico

Se distinguen los siguientes grupos de situaciones anatómo-funcionales del C.L.E.:

GRUPO I.- Lesión morfológica visible en TAC y/o RM

GRUPO I-A.- Focalidad constante unilateral, coincidente con la lesión morfológica visualizada en TAC y/o RM : *Cirugía precedida de electrocorticografía intraoperatoria*

GRUPO I-B.- Focalidad constante unilateral, no claramente coincidente con la lesión morfológica visible:

- 1. - *Estudio con electrodos crónicos: Foramen oval Oval (4-6 contactos, distanciados 1cm., en cada electrodo). Se sigue la técnica propuesta por Wieser et al (1985). Nueva valoración de los resultados, y si se indica:***
- 2. - *Resección cortical delimitada de acuerdo a los estudios previos y controlada por electrocorticografía***

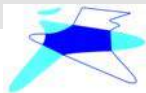
**GRUPO II.- Focalidad temporal constante unilateral, sin lesión visible:**

1. - *Estudio con electrodos crónicos: Foramen Oval* (4-6 contactos, distanciados 1cm., en cada electrodo).
2. - *Resección cortical delimitada de acuerdo a los estudios previos y controlada por Electrocorticografía*

FASE IV**7. - Estudio Neuropatológico****8. - Seguimiento postquirúrgico.- Controles postoperatorios:**

- A.- *Clínico y Neurofisiológico: A la semana, 1 mes, 3 y 6 meses, 1 año. Cada 6 meses durante los 2 primeros años. Cada año posteriormente. Evolución de la epilepsia (según la clasificación de Engel), manteniendo la medicación sin cambios durante al menos un año. Registro de complicaciones postquirúrgicas.*
- B.- *Neuroimagen: TAC postoperatorio inmediato. RMN a los 3 meses y 1 año.*
- C.- *Neuropsicológicos: A los 6 meses y cada año.*
- E.- *Neuropsiquiátricos: Cada año.*
- F.- *Valoración Social.*

9. - Revisión y exposición de resultados a la comunidad científica nacional e internacional.



PERSONAL INTEGRANTE DE LA UNIDAD DE CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA DEL H.U. PRINCESA DE MADRID DURANTE EL PERIODO ESTUDIADO

Servicio de Neurocirugía, H.U. Princesa, Madrid: Dr R García de Sola, Dr E García Navarrete

Servicio de Neurofisiología Clínica, HU. Princesa, Madrid: Dra MT Alijarde, Dra P Rojo, Dra A Sánchez, Dr E Gómez-Utrero

Psicología, Departamento de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid:

- ✓ Estudio neuropsicológico: Dra P Martín
- ✓ Estudio de la personalidad y del entorno social: Dr J De Felipe

Servicio de Psiquiatría del HU Princesa, Madrid: Dr E García Camba, Dra E Izquiaga

Centro PET Complutense: Dr MA Pozo

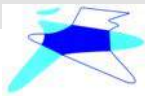
Servicio de Medicina Nuclear del HU Princesa, Madrid: Dr L Domínguez

Centro de Magnetoencefalografía , Universidad Complutense de Madrid: Dr T Ortiz

Servicio de Radiología, HU Princesa:

- ✓ Sección de Neurorradiología: Dr R Manzanares, Dr L Fernández
- ✓ Sección de Radiología Vascular e intervencionista: Dr JL Caniego

Sección de Neuropatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Puerta de Hierro, Madrid: Dr S Ramón y Cajal



VARIABLES

Presentamos las características muestrales y los resultados quirúrgicos en lo referente al control de las crisis (según la clasificación de Engel) de los pacientes operados de ELT y que han superado dos años de seguimiento.

Se analizó la implicación pronóstica de los hallazgos de la RM, diferenciando los estudios en:

- Normales (N)
- Lesión objetivable pero sin indicación quirúrgica por sí misma (LNQ)
- Lesión objetivable y con indicación quirúrgica por sí misma (LQ).

Evaluamos la capacidad lateralizadora y localizadora del foco epiléptico de las siguientes pruebas: RM craneal, SPECT, EEG, v-EEG-EFO y valoración neuropsicológica. Para ello, emplearemos como “gold standard” los pacientes con grados I y II de Engel tras dos años de evolución (éxitos quirúrgicos). Distinguiremos:

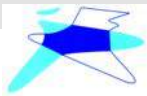
- I. Capacidad lateralizadora de la prueba: porcentaje de coincidencias entre el lado afecto según la prueba y el lado de resección en los pacientes con éxitos quirúrgicos a dos años. Consideramos una prueba precisa si supera 85 %.
- II. Capacidad de localización hemisférica/lobar/intralobar o capacidad localizadora: se tienen en cuenta la localización correcta del foco y el grado de precisión. Para este análisis se valoran los informes de las pruebas como sigue:
 - Localización hemisférica incorrecta: -1
 - Prueba normal o localización bilateral sin predominio de un hemisferio: 0
 - Localización bilateral con predominio del lado operado, hemisférico del lado operado con localización extratemporal o temporal y extratemporal del lado operado: 1



- Localización lobar (temporal) del lado operado: 2
- Localización intratemporal (mesial/lateral) del lado operado: 3

La capacidad localizadora se muestra mediante la media y la desviación estándar para cada prueba. Consideraremos precisa la prueba si dicha media es mayor que 1.





ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Análisis descriptivos:

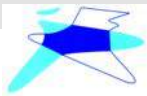
- Datos epidemiológicos de la población: media, desviación estándar, máximo y mínimo
- Capacidad localizadora de las pruebas prequirúrgicas (RM craneal, SPECT, EEG, v-EEG-EFO y valoración neuropsicológica): media y desviación estándar

Tipos de test estadísticos empleados:

El tamaño muestral nos ha permitido utilizar tests paramétricos (significación: dos colas):

- Comparación en función del sexo y del lado intervenido: Test de ANOVA para comparar una distribución observada con una teórica
- Control de las crisis en función de: edad de los pacientes, edad de inicio de la epilepsia, tiempo de evolución, sexo, lado operado, frecuencia de las crisis, hallazgos de la RM: χ^2 de Pearson
- Comparación de los resultados a 6 meses y a 2 años: Test de Wilcoxon para comparación de variables categóricas (mestras apareadas)

Se ha empleado el programa SPSS en su versión 11.5



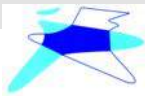
RESULTADOS

Como se ha referido, en 9 pacientes se contraindicó la cirugía. A continuación se exponen brevemente los motivos, para después centrar los resultados en la serie de casos operados:

- Bilateralidad en el vídeo-EEG (v-EEG): 3 (33 %)
- RM normal y no se obtuvo registro crítico en el vídeo-EEG: 2 (22 %)
- Limitaciones médicas o quirúrgicas para realizar la lobectomía (se optó por la colocación de estimulador del nervio vago): 2 (22 %)
- RM que mostraba una lesión que no requería cirugía y origen incierto del foco: 1 (11 %)
- Epilepsia no farmacorresistente: 1 (11 %)

Atendiendo ya a los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de ELT, vertebraremos la exposición de los resultados en tres grandes bloques temáticos:

- Aspectos epidemiológicos del grupo muestral analizado
- Resultados de la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal, en cuanto a la morbimortalidad que supone y a su capacidad de mejoría funcional (evaluada en función de su capacidad para controlar las crisis)
- Estudio de la capacidad lateralizadora y localizadora del foco epiléptico de las pruebas de estudio prequirúrgico: RM, EEG, SPECT interictal, vídeo-EEG con EFO, tests neuropsicológicos



ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MUESTRA

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS MUESTRALES DE LA SERIE DE CASOS TRATADOS CON CIRUGÍA DEL LÓBULO TEMPORAL EN LA UCE DEL H. U. PRINCESA

En los 137 pacientes incluidos en la serie, el seguimiento medio fue $4,3 \pm 2,4$ años (rango 2-11,5 años). Las características etarias de la muestra (Tabla III) se corresponden con las esperables para un hospital general sin atención pediátrica.

		Edad (años)	Debut (años)	Historia de epilepsia (años)
N	Válidos	135	129	132
	Perdidos	2	8	5
Media		31,3	12,4	19,0
Desviación estándar		10,7	10,2	10,0
Mínimo		12	1	1
Máximo		69	46	44

TABLA III. CARACTERÍSTICAS ETARIAS DE LOS PACIENTES

Las diferencias en la proporción de varones y mujeres (tabla IV), así como en la de resecciones derechas e izquierdas (tabla V) corresponden al azar: para el sexo $p = 0,609$; para el lado intervenido $p = 0,495$

	Frecuencia	Porcentaje
Mujeres	63	46,0
Varones	74	54,0
Total	137	100,0

TABLA IV. DISTRIBUCIÓN POR SEXOS DE LA MUESTRA



	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Derecha	63	46,0	46,0
Izquierda	74	54,0	54,0
Total	137	100,0	100,0

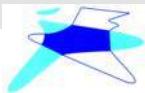
TABLA V. DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS EN FUNCIÓN DEL LADO INTERVENIDO

La ELT suele ocasionar con mayor frecuencia crisis semanales, como se objetiva en nuestra serie (tabla VI).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Diaria	45	32,8	36,6
Semanal	58	42,3	47,2
Mensual	20	14,6	16,3
Total	123	89,8	100,0
Perdidos	14	10,2	
Total	137	100,0	

TABLA VI. DISTRIBUCIÓN MUESTRAL EN FUNCIÓN DE LA FRECUENCIA DE LAS CRISIS ANTES DE LA CIRUGÍA

Los hallazgos de la RM se exponen en la tabla VII. Es clara la implicación pronóstica que se desprende de la información que aporta la RM en el estudio prequirúrgico. Así, los resultados varían si la RM es normal (serán esperables peores resultados), si se encuentran lesiones no operables en sí pero relacionadas con la epilepsia, o si dichas lesiones son operables por sí mismas y provocan las crisis



(tumores o cavernomas, en general relacionados con un mejor control de las crisis). En nuestra serie destaca el elevado porcentaje de pacientes con RM normal (25,9 %).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Lesión no quirúrgica	64	46,7	47,4
	Tumor/Cavernoma	36	26,3	26,7
	Normal	35	25,5	25,9
	Total	135	98,5	100,0
Perdidos		2	1,5	
Total		137	100,0	

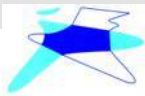
TABLA VII. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA

HALLAZGOS NEUROPATOLÓGICOS

Una vez realizada la lobectomía temporal, se lleva a cabo un estudio anatomopatológico sistemático de la pieza quirúrgica (fase IV del protocolo de la UCE del H. U. Princesa). De nuestra serie, disponemos de 128 informes neuropatológicos.

Los hallazgos descritos son los siguientes:

- Cambios inespecíficos: 73 (57 %)
- Tumor: 26 (20 %)
- Esclerosis mesial 18 (14 %)
- Cavernoma: 9 (7 %)
- Isquemia cortical: 1 (1 %)
- Normal: 1 (1 %)



RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL: MEJORÍA FUNCIONAL (EVALUADA EN FUNCIÓN DE SU CAPACIDAD PARA CONTROLAR LAS CRISIS), MORBIMORTALIDAD Y REINTERVENCIONES

A- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS QUIRÚRGICOS CON RELACIÓN AL CONTROL DE LAS CRISIS EN EL POSTOPERATORIO Y TRAS UN SEGUIMIENTO DE 6 MESES, 1 Y 2 AÑOS

Crisis en el postoperatorio inmediato

En nuestra serie se detectaron crisis en este periodo en 6 pacientes:

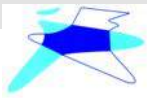
- Cuatro pacientes (67 %) permanecieron con grado II de Engel a dos años
- Un paciente (17 %) permaneció con grado I de Engel a dos años
- Un paciente (17,6 %) permaneció con grado III de Engel a dos años

El limitado tamaño muestral no nos permite sacar conclusiones sobre el pronóstico a largo plazo en los pacientes de nuestra serie que presentaron crisis en el postoperatorio inmediato.

Resultados globales a 6 meses, un año y dos años

Como hemos visto, para estudiar la evolución postquirúrgica, la clasificación más aceptada del control de las crisis es la de Engel (Engel, 1987; Engel et al, 1993). Pueden considerarse éxitos quirúrgicos los grados I y II, y fracasos los grados III y IV, siempre teniendo en cuenta que entre estos últimos se incluyen pacientes con una clara reducción de las crisis (de un 75 %).

Clásicamente se ha considerado la situación clínica de los pacientes tras dos años de la cirugía, si bien la evolución a 6 meses puede ser suficientemente orientativa



(Lüders et al, 1994). En las tablas VIII-X se muestran los resultados según la clasificación de Engel a 6 meses, uno y dos años, respectivamente:

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ENGEL I	75	54,7	54,7	54,7
ENGEL II	30	21,9	21,9	76,6
ENGEL III	21	15,3	15,3	92,0
ENGEL IV	11	8,0	8,0	100,0
Total	137	100,0	100,0	

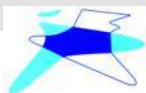
TABLA VIII. RESULTADOS QUIRÚRGICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE ENGEL (6 MESES)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ENGEL I	70	51,1	51,9	51,9
	ENGEL II	28	20,4	20,7	72,6
	ENGEL III	24	17,5	17,8	90,4
	ENGEL IV	13	9,5	9,6	100,0
	Total	135	98,5	100,0	
Perdidos		2	1,5		
Total		137	100,0		

TABLA IX. RESULTADOS QUIRÚRGICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE ENGEL (1 AÑO)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ENGEL I	73	53,3	54,1	54,1
	ENGEL II	26	19,0	19,3	73,3
	ENGEL III	23	16,8	17,0	90,4
	ENGEL IV	13	9,5	9,6	100,0
	Total	135	98,5	100,0	
Perdidos		2	1,5		
Total		137	100,0		

TABLA X. RESULTADOS QUIRÚRGICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE ENGEL (2 AÑOS)



Control de las crisis en función de la edad de los pacientes en el momento de la operación

En nuestra serie (tabla XI) no encontramos diferencias significativas en el control de la epilepsia al comparar grupos etarios, utilizando como punto de corte la edad media en el momento de la cirugía (≤ 31 años / > 31 años).

		ENGEL 2 años				Total
		ENGEL I	ENGEL II	ENGEL III	ENGEL IV	
Edad en el momento de la cirugía	Edad ≤ 31 años	36	15	17	7	75
	Edad > 31 años	36	11	6	6	59
Total		72	26	23	13	134

	Valor	Grados de libertad	Significación (dos colas)
χ^2 de Pearson	4,101(a)	3	,251

TABLA XI. EDAD EN EL MOMENTO DE LA CIRUGÍA Y ENGEL A 2 AÑOS: ESTUDIO ESTADÍSTICO

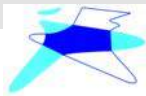
Arriba: tabla de contingencia. Abajo: test de χ^2 de Pearson

a No se ha encontrado ningún valor esperado menor de 5. El valor mínimo esperado fue 5,72.

www.neurorgs.com

Control de las crisis en función de la edad de inicio de la epilepsia

En este análisis (tabla XII) comparamos los casos utilizando como punto de corte la edad media en la que se inició la enfermedad (< 12 años / 12 o más años).



	Engel 2 años (I-II/III-IV)		Total
	ENGEL I-II	ENGEL III-IV	
Inicio antes de los 12 años	50	18	68
Inicio con 12 o más años	44	15	59
Total	94	33	N = 127

	Valor	Grados de libertad	Significación (bilateral)
χ^2 de Pearson	,018(a)	1	,893

TABLA XII. EDAD DE INICIO DE LA EPILEPSIA Y ENGEL A 2 AÑOS: ESTUDIO ESTADÍSTICO

Arriba: tabla de contingencia. Abajo: test de χ^2 de Pearson

a No se ha encontrado ningún valor esperado menor de 5. El valor esperado mínimo ha sido 15,33.

Control de las crisis en función del tiempo de evolución

El tiempo medio de evolución de la enfermedad ha sido de 19 años. Tras dividir la muestra en dos grupos, para compararlos, en función del tiempo de evolución de su epilepsia (≤ 19 años / > 19 años), no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas (tabla XIII).

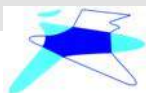
		Engel 2 años (I-II/III-IV)		Total
		ENGEL I-II	ENGEL III-IV	
Historia de epilepsia (años)	Evolución ≤ 19 años	47	19	66
	Evolución > 19 años	48	16	64
Total		95	35	N = 130

	Valor	Grados de libertad	Significación (bilateral)
χ^2 de Pearson	,237(a)	1	,626

TABLA XIII. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA EPILEPSIA ANTES DE LA CIRUGÍA Y ENGEL A 2 AÑOS: ESTUDIO ESTADÍSTICO

Arriba: tabla de contingencia. Abajo: test de χ^2 de Pearson

a No se ha encontrado ningún valor esperado menor de 5. El valor esperado mínimo ha sido 17,23.



Control de las crisis en función del sexo

No se han encontrado diferencias significativas en el control de las crisis en función del sexo de los pacientes (tabla XIV).

		ENGEL 2 AÑOS				Total
		ENGEL I	ENGEL II	ENGEL III	ENGEL IV	
Sexo	Mujeres	35	13	9	6	63
	Varones	38	13	14	7	72
Total		73	26	23	13	N = 135

	Valor	Grados de libertad	Significación (bilateral)
X ² de Pearson	,690(a)	3	,875

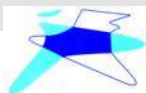
TABLA XIV. RESULTADOS (CLASIFICACIÓN DE ENGEL A DOS AÑOS) EN FUNCIÓN DEL SEXO: ESTUDIO ESTADÍSTICO

Arriba: tabla de contingencia. Abajo: test de X² de Pearson

a No se ha encontrado ningún valor esperado menor de 5. El valor esperado mínimo ha sido 6,07.

Control de las crisis en función del lado operado

En la tabla XV se comparan los resultados quirúrgicos en función del lado operado. De los pacientes que se sometieron a lobectomía temporal derecha, el 84 % permanecieron en grados I-II en la clasificación de Engel. Cuando se practicaron resecciones izquierdas, el 64 %. Encontramos diferencias estadísticamente significativas.



		Engel 2 años (I-II/III-IV)		Total
		ENGEL I-II	ENGEL III-IV	
LOBECTOMÍA TEMPORAL (I/D)	Derecha	53	10	63
	Izquierda	46	26	72
Total		99	36	N = 135

	Valor	Grados de libertad	Significación (bilateral)
X ² de Pearson	7,037(a)	1	,008

TABLA XV. LOBECTOMÍA TEMPORAL: ENGEL A 2 AÑOS EN FUNCIÓN DEL LADO OPERADO:
ESTUDIO ESTADÍSTICO

Arriba: tabla de contingencia. Abajo: test de X² de Pearson

a No se ha encontrado ningún valor esperado menor de 5. El valor esperado mínimo ha sido 16,80.

Control de las crisis en función de su frecuencia

En la tabla XVI exponemos los resultados quirúrgicos (según la clasificación de Engel) en función de la frecuencia de eventos críticos antes de la cirugía; en nuestra serie no encontramos significación estadística a la hora de comparar los resultados:

		Engel 2 años (I-II/III-IV)		Total
		ENGEL I-II	ENGEL III-IV	
Frecuencia de crisis	DIARIA	29	15	44
	MENSUAL	16	4	20
	SEMANAL	41	17	58
Total		86	36	N = 122

	Valor	Grados de libertad	Significación (bilateral)
X ² de Pearson	1,316(a)	2	,52

TABLA XVI. FRECUENCIA BASAL DE CRISIS Y ENGEL 2 AÑOS: ESTUDIO ESTADÍSTICO

Arriba: tabla de contingencia. Abajo: test de X² de Pearson

a Ningún valor esperado menor de 5. El valor esperado mínimo es 5,90.



Comparación de los resultados a 6 meses con los obtenidos a 2 años

En nuestra serie, no se han encontrado diferencias significativas en los resultados quirúrgicos obtenidos tras 6 meses de evolución con respecto a los obtenidos en la revisión de dos años (figura 15 y tabla XVII).

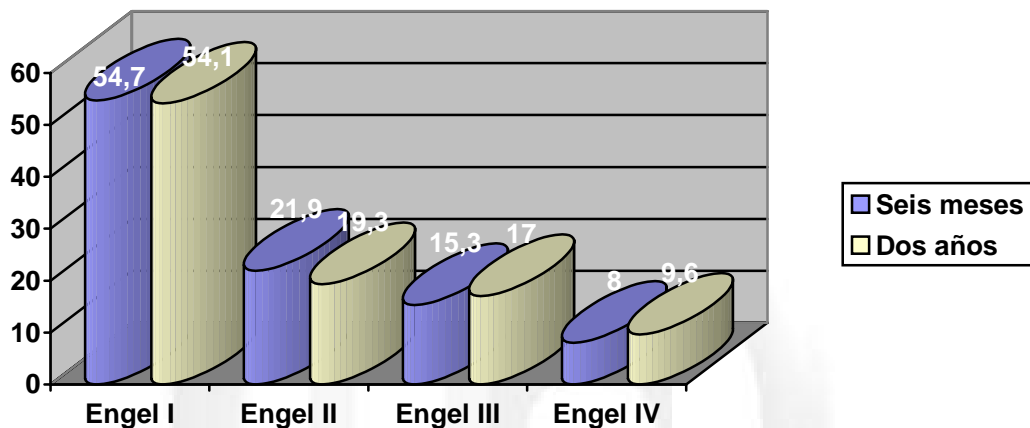


FIGURA 15. RESULTADOS QUIRÚRGICOS EN LA EVOLUCIÓN A 6 MESES Y A DOS AÑOS

	Media	N	Rango medio	Suma de rangos	Z = -1,062(a d) Significación (dos colas) = 0,288
ENGEL a 2 años - ENGEL a 6 meses	Rangos negativos	5 (a)	9,70	48,50	
	Rangos positivos	11 (b)	7,95	87,5	
	Colas	119 (c)			
	Total	135			

a ENGEL a 2 años < ENGEL a 6 meses

b ENGEL a 2 años > ENGEL a 6 meses

c ENGEL a 2 años = ENGEL a 6 meses

d En base a rangos negativos

TABLA XVII. COMPARACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS QUIRÚRGICOS (SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE ENGEL) EN LA EVOLUCIÓN A 6 MESES FRENTE A 2 AÑOS



Análisis de los resultados quirúrgicos en función de los hallazgos de la RM

Entre las pruebas diagnósticas morfológicas, la RM es la más informativa. Los resultados quirúrgicos son diferentes si en esta prueba se detectó la lesión o si fue normal (figura 16).

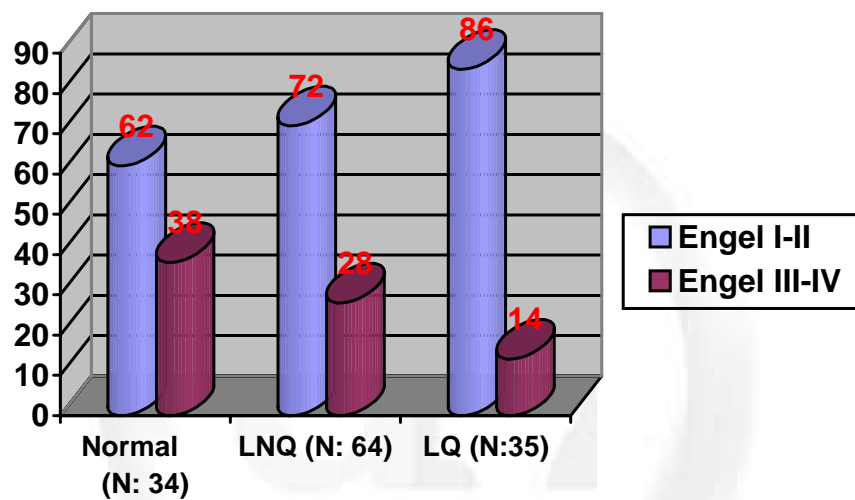


FIGURA 16. RESULTADOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE ENGEL A 2 AÑOS (PORCENTAJES) EN FUNCIÓN DE LOS DATOS DE RM

En las tablas XVIII-XX desglosamos estos datos, con el objetivo de realizar un análisis comparativo de las diferentes categorías citadas para la RM (normal -N-, lesión no quirúrgica -LNQ-, lesión quirúrgica -LQ-). Encontramos significación estadística al comparar los resultados quirúrgicos de los pacientes con RM normal frente a los que mostraban lesiones quirúrgicas (LQ).



		Engel 2 años (I-II/III-IV)		Total
		ENGEL I-II	ENGEL III-IV	
Resonancia Magnética	Normal	21	13	34
	Lesión no quirúrgica	46	18	64
Total		67	31	N = 98

	Valor	Grados de libertad	Significación (bilateral)
X ² de Pearson	1,049(a)	1	,306

TABLA XVIII. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS QUIRÚRGICOS EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS EN LA RM PREQUIRÚRGICA (NORMAL – LESIÓN NO QUIRÚRGICA): ESTUDIO ESTADÍSTICO

Arriba: tabla de contingencia. Abajo: test de X² de Pearson

a No se ha encontrado ningún valor esperado menor de 5. El valor esperado mínimo ha sido 10,76.

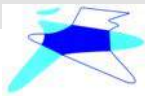
		Engel 2 años (I-II/III-IV)		Total
		ENGEL I-II	ENGEL III-IV	
Resonancia Magnética	Normal	21	13	34
	Lesión quirúrgica	30	5	35
Total		51	18	N = 69

	Valor	Grados de libertad	Significación (bilateral)
X ² de Pearson	5,130(a)	1	,024

TABLA XIX. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS QUIRÚRGICOS EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS EN LA RM PREQUIRÚRGICA (NORMAL – LESIÓN QUIRÚRGICA): ESTUDIO ESTADÍSTICO

Arriba: tabla de contingencia. Abajo: test de X² de Pearson

a No se ha encontrado ningún valor esperado menor de 5. El valor esperado mínimo ha sido 8,87.



		Engel 2 años (I-II/III-IV)		Total
		ENGEL I-II	ENGEL III-IV	
Resonancia Magnética	Lesión no quirúrgica	46	18	64
	Lesión quirúrgica	30	5	35
Total		76	23	N = 99

	Valor	Grados de libertad	Significación (bilateral)
X ² de Pearson	2,430(b)	1	,119

TABLA XX. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS QUIRÚRGICOS EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS EN LA RM PREQUIRÚRGICA (LESIÓN NO QUIRÚRGICA – LESIÓN QUIRÚRGICA): ESTUDIO ESTADÍSTICO

Arriba: tabla de contingencia. Abajo: test de X² de Pearson

a No se ha encontrado ningún valor esperado menor de 5. El valor esperado mínimo ha sido 8,13.

B- DESCRIPCIÓN DE LA MORBI-MORTALIDAD QUIRÚRGICA

Morbilidad

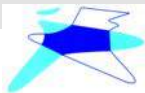
Durante el postoperatorio no se produjeron complicaciones que dieran lugar a secuelas severas. En la tabla XXI se expone la relación de complicaciones registradas. En todos los casos la morbilidad fue autolimitada, excepto en un paciente (hemiparesia leve residual).

Técnica quirúrgica	Fiebre	Paresia III par	Disfasia	Psicosis	Sangrado	Fístula LCR	Hemiparesia	Neuralgia V par	Confusión
Cirugía resectiva	5 ¹	2	2	2	1 ²	1 ⁴	1 ⁵	0	1
Colocación de EFO	0	0	0	0	1 ³	0	0	1	0

TABLA XXI. MORBILIDAD QUIRÚRGICA

Se exponen por separado las complicaciones debidas a la colocación de los EFO y las resultantes de la cirugía resectiva

- 1- En dos pacientes por infección de la herida, en dos pacientes de origen incierto, en uno por infección del tracto urinario
- 2- Hemorragia subaracnoidea sintomática
- 3- Hemorragia ventricular
- 4- Resuelta con drenaje lumbar externo
- 5- En este paciente persistió hemiparesia leve



Mortalidad

En la serie que presentamos no se ha registrado mortalidad en relación con la cirugía. En el transcurso del seguimiento se producen 5 fallecimientos:

- Un paciente por un proceso neumónico, 4 meses tras la cirugía
- Un paciente por causa incierta tras 5 años de la cirugía
- Un paciente por cáncer de pulmón tras 9 años de la cirugía
- Un paciente por recidiva del tumor cerebral que provocó las crisis, tres años después de la cirugía
- Un paciente por muerte súbita, tras 3 años de la cirugía

C- REINTERVENCIONES QUIRÚRGICAS

Ante la persistencia de crisis puede contemplarse la reintervención quirúrgica, siempre tras una nueva valoración completa y un análisis personalizado para cada caso. Las intenciones terapéuticas pueden ser curativas (a ellas nos limita el objetivo de este trabajo), si se localiza el foco a resear y son asumibles las eventuales complicaciones, y paliativas (por ejemplo, medicante estimulación del nervio vago).

En nuestra casuística se practicó una segunda cirugía a 7 pacientes, en 4 de los cuales el enfoque fue curativo:

En tres casos se amplían los bordes de resección:

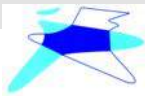
- Un paciente permanece con un grado de Engel IV a los dos años
- Dos pacientes logran liberarse de crisis: Engel I a los dos años



En un caso se trataba de un astrocitoma; tras la primera cirugía permanece con un grado III de Engel; tras someterse a la segunda se libera de crisis (grado I de Engel a los dos años).

Vemos, pues, que en el 75 % de los casos en que se decidió el tratamiento curativo se consiguió liberar de crisis a los pacientes.





ESTUDIO DE LA CAPACIDAD LATERALIZADORA Y LOCALIZADORA DEL FOCO EPILÉPTICO DE LAS PRUEBAS DE ESTUDIO PREQUIRÚRGICO: RM CRANEAL, SPECT INTERICTAL, EEG, VÍDEO-EEG CON EFO, VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

RM CRANEAL

Hemos encontrado una capacidad lateralizadora global de un 74 % en nuestro grupo muestral. Este dato se ve influenciado por los casos de RM normal con buenos resultados postquirúrgicos.

Por el contrario, la capacidad localizadora de la RM es muy alta (figura 17); debe considerarse que la localización intralobar correcta es frecuente si se describe una lesión, debido a la precisión morfológica de la prueba. Mostramos los resultados de la serie (RM normales, LNQ y LQ):

- N = 89
- Media = 1,81
- Desviación estándar = 1,27

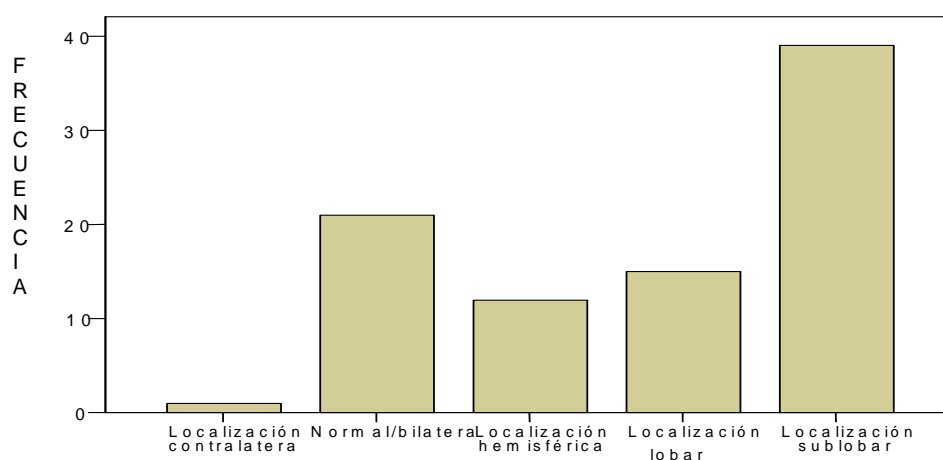
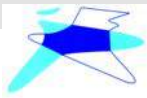


FIGURA 17. DISTRIBUCIÓN DE LOS HALLAZGOS DE LA RM SEGÚN SU CAPACIDAD DE LOCALIZACIÓN DEL FOCO EPILÉPTICO



SPECT INTERICTAL

En lo referente al rendimiento diagnóstico del SPECT interictal, encontramos una capacidad lateralizadora para esta prueba del 87 %. Se dispuso de estas prueba en nuestro centro en 1993 (hecho que reduce el número de pacientes con grados I-II de Engel en los que se realizó). A continuación (figura 18) se muestran la capacidad localizadora y la distribución de los resultados obtenidos según esta:

- N = 62
- Media = 1,23
- Desviación estándar = 0,91

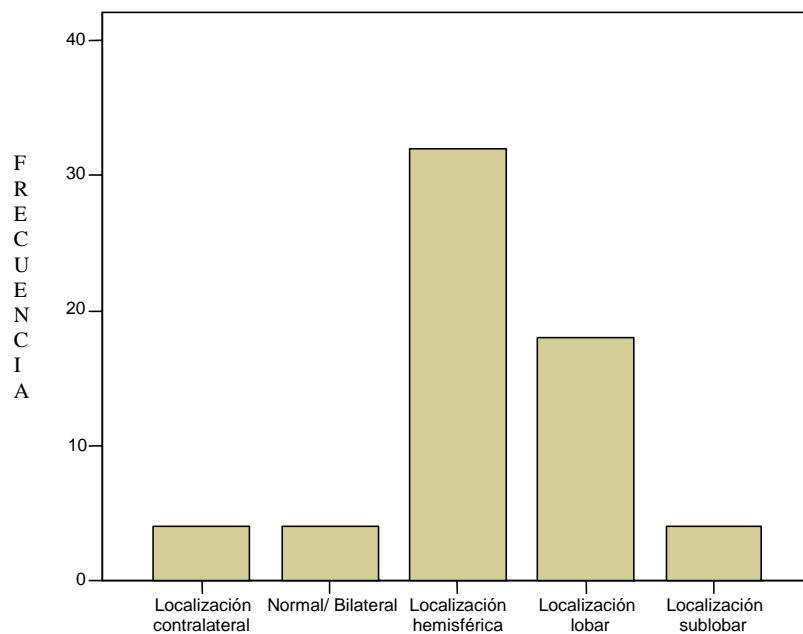


FIGURA 18. DISTRIBUCIÓN DE LOS HALLAZGOS DEL SPECT SEGÚN SU CAPACIDAD DE LOCALIZACIÓN DEL FOCO EPILÉPTICO



ELECTROENCEFALOGRAMA CONVENCIONAL

Hemos analizado los estudios EEG de scalp en vigilia, por ser asequibles y de uso generalizado. Hemos encontrado en esta técnica diagnóstica una capacidad lateralizadora del 80 %. En la figura 19 se expone distribución por casos. Se observa que el EEG de scalp convencional dispone de cierta precisión lateralizadora, pero no discrimina adecuadamente dentro del hemisferio afecto:

- N = 96
- Media = 0.88
- Desviación estándar = 0,79

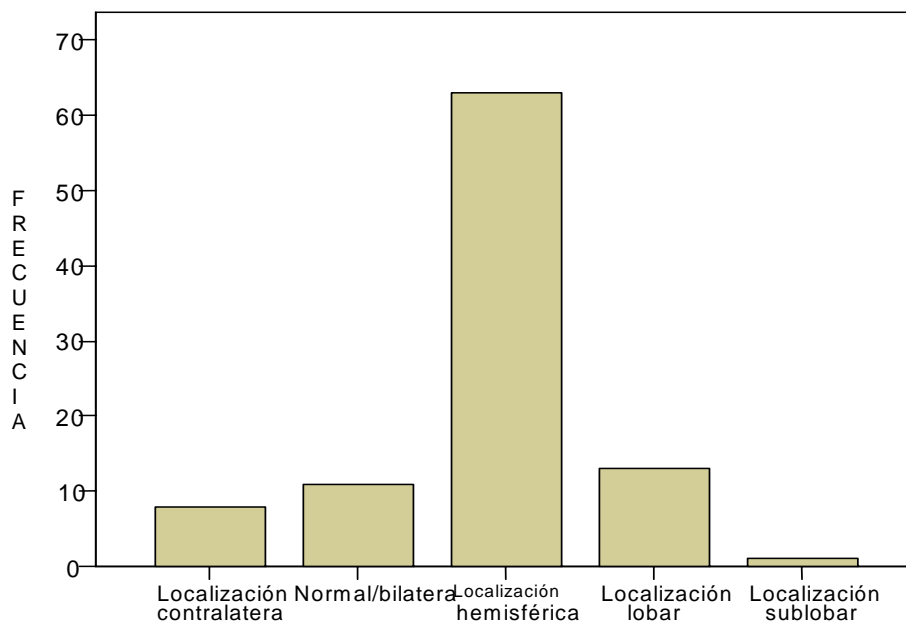


FIGURA 19. DISTRIBUCIÓN DE LOS HALLAZGOS DEL EEG SEGÚN SU CAPACIDAD DE LOCALIZACIÓN DEL FOCO EPILÉPTICO



VÍDEO-EEG CON ELECTRODOS DEL FORAMEN OVAL (EFO)

En la serie que presentamos, 98 pacientes tenían RM normal o con una lesión no quirúrgica. Fueron candidatos para la implantación de EFO. Según los datos obtenidos, se trata del método más preciso a la hora de discriminar el hemisferio afectado (capacidad lateralizadora del 95 %), y dentro del mismo localiza correctamente el tejido a resear (figura 20). Como hemos citado, tras 120 procedimientos (en 84 casos con Engel I-II) no se registraron complicaciones, salvo algunas leves y transitorias, secundarias a esta técnica.

Los datos referentes a la capacidad localizadora de esta prueba:

- N = 84
- Media = 1,25
- Desviación estándar = 0,67

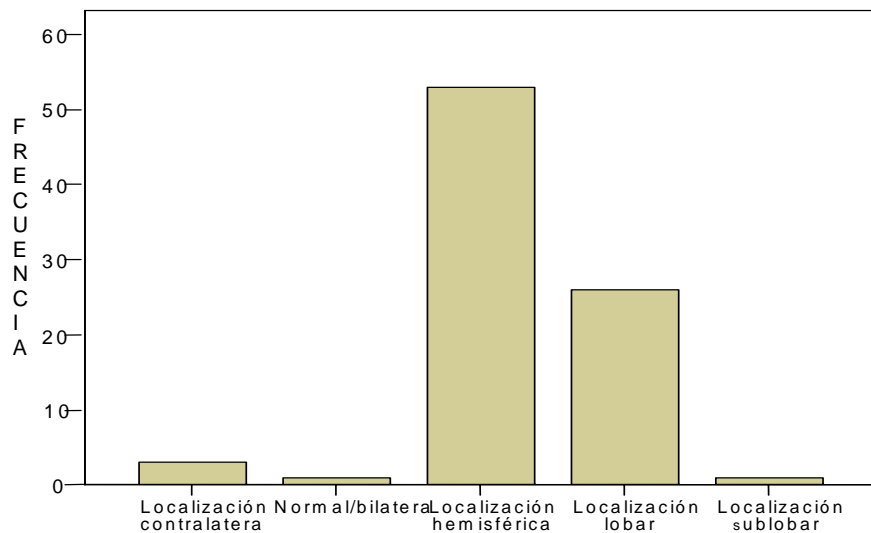


FIGURA 20. DISTRIBUCIÓN DE LOS HALLAZGOS DEL VÍDEO-EEG CON EFO SEGÚN SU CAPACIDAD DE LOCALIZACIÓN DEL FOCO EPILÉPTICO



VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

En nuestra población hemos encontrado una capacidad lateralizadora del 60,8 %, y escasa capacidad discriminativa dentro del hemisferio involucrado (figura 21):

- N = 51
- Media = 0,78
- Desviación estándar = 1,19

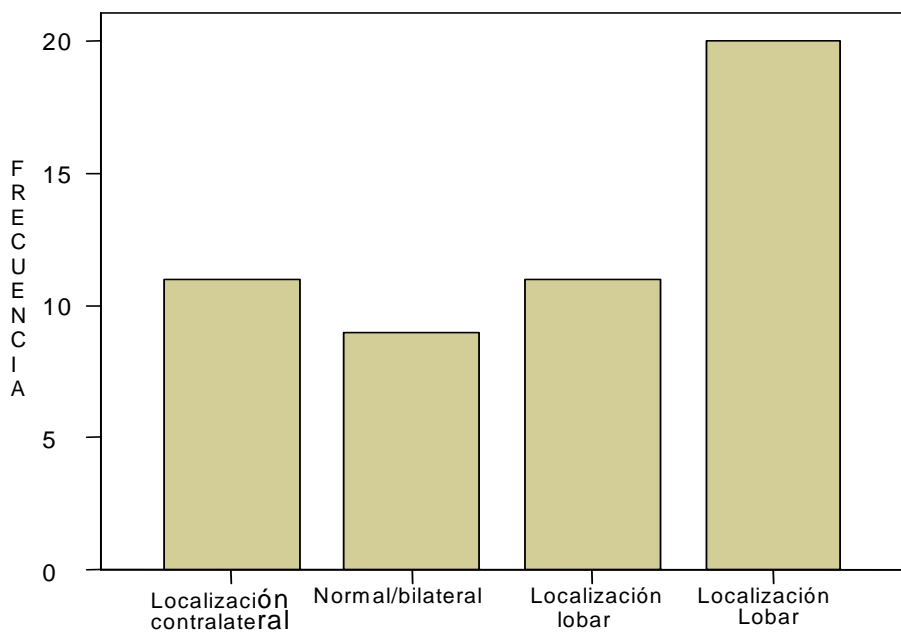
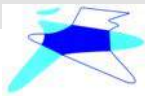


FIGURA 21. DISTRIBUCIÓN DE LOS HALLAZGOS DE LA VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA SEGÚN SU CAPACIDAD DE LOCALIZACIÓN DEL FOCO EPILÉPTICO



DISCUSIÓN

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

En los pacientes incluidos en el grupo muestral que presentamos, las cifras que reflejan la edad media en el momento de la cirugía ($31 \pm 10,7$ años), la edad media de inicio de las crisis ($12 \pm 10,2$ años) y el tiempo de evolución de la enfermedad ($19 \pm 10,0$ años) no se diferencian de las obtenidas para adultos tratados en otras unidades de cirugía de la epilepsia (Engel, 1987; Guldvog et al, 1991 A y B; Engel et al, 1993; Mathern et al 1995 B; Vickrey et al, 1995 A). No se encontraron diferencias significativas con respecto al sexo. Como hemos visto, los resultados quirúrgicos, si nos limitamos a la frecuencia de crisis, no empeoran en función del tiempo de evolución del trastorno epiléptico; tampoco se ha demostrado que la severidad de la enfermedad sea progresiva (Morrell, 1985; Moshé et al, 1988 y 1993).

CONTROL DE LAS CRISIS

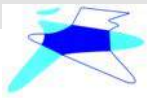
Se ha reconocido la presencia de crisis en el postoperatorio inmediato (primera semana postquirúrgica) como un indicador de mal pronóstico a largo plazo (Lüders et al, 1994). En nuestra serie presentaron crisis en este periodo 6 pacientes. De ellos, a los dos años de seguimiento permanecían en grados I-II de Engel 5 pacientes (83 %), y uno (17 %) en grado III. Si bien el número de casos es limitado, la presencia de crisis en el postoperatorio inmediato no parece tener influencia en el control de las crisis a largo plazo en nuestra casuística.



Para comparar los resultados quirúrgicos con los de otros centros, resultan de gran utilidad los datos obtenidos en el metaanálisis de McIntosh et al (2001). Incluye la información de 126 artículos, publicados entre 1991 y 2000; dicho periodo coincide con los años durante los cuales se realizaron los procedimientos quirúrgicos en nuestra serie. El tiempo mínimo de seguimiento de los pacientes era de un año, tras el cual permanecían en grado I ó I-II de Engel (o grados equivalentes en otras clasificaciones) un 33 – 93 %, siendo la media 67 %. El amplio rango citado se debe a la gran variabilidad de criterios a la hora de recoger los resultados postquirúrgicos. En nuestra serie, tras dos años de seguimiento permanecían en Engel I el 54,1 %, y en I-II el 73,4 %. Estos resultados no se han visto influenciados por el sexo, la edad en el momento de la cirugía, la edad de debut de la enfermedad, el tiempo de desarrollo de la enfermedad antes de la cirugía y la frecuencia de crisis prequirúrgica.

Por el contrario, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las resecciones temporales derechas (mejores resultados) con las izquierdas (peores). El interés en la comparación de los resultados obtenidos en función del lado operado reside en las diferentes funciones del lóbulo temporal dominante y no dominante. Debe asumirse un mayor riesgo de déficits invalidantes tras una lobectomía temporal izquierda.

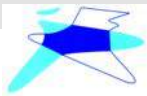
También tuvo una influencia estadísticamente significativa la información obtenida en la resonancia magnética prequirúrgica. Los resultados fueron significativamente mejores en los casos en los que se disponía de un hallazgo radiológico (una lesión), compatible con tumor o cavernoma, y peores cuando la resonancia fue normal; datos similares pueden encontrarse en la bibliografía (Berkovic et al, 1995).



A la hora de comparar el control de las crisis en los seguimientos a 6 meses, uno y dos años, observamos cambios muy discretos en la clasificación de Engel, carentes de significación estadística. Esto apoya la afirmación formulada por Lüders (1994): el seguimiento a 6 meses puede ofrecernos una idea suficientemente aproximada del pronóstico del paciente, no es necesario esperar hasta el segundo año para pronunciarse al respecto, como clásicamente se recomendaba (Engel, 1987).

No es discutible la eficacia del tratamiento quirúrgico de la epilepsia del lóbulo temporal, cuando la indicación es adecuada, a la hora de suprimir las crisis. Pero cuando se evalúa hasta qué punto mejora la vida del paciente tras la cirugía, los resultados no son tan contundentes. En los diversos ámbitos analizados referentes a calidad de vida (sociales, laborales, psicológicos, etc) no solamente no se aprecia una mejoría clara, sino que los resultados son discutibles (Taylor y Falconer, 1968; Milner, 1975; Augustine et al, 1984; Hermann y Wyler, 1988; Olivier, 1988; Huber, 1990; Dodrill et al, 1991; Guldvog et al, 1991 A y B; Vickrey et al, 1993; Williams et al, 1994; Vickrey et al, 1995). La diferencia de resultados entre el control de las crisis y los citados parámetros de calidad de vida en el seguimiento postquirúrgico puede explicarse en buena medida por el largo periodo durante el cual los pacientes limitan su actividad debido a su epilepsia farmacorresistente. Pasan cerca de dos décadas condicionando su vida por las crisis, fuera de los círculos laborales y sociales en los que permanecerían si tuvieran un control adecuado de su enfermedad. Diversos motivos llevan a esta prolongada latencia:

- La ELT puede responder a la medicación durante varios años antes de iniciarse la farmacorresistencia
- Excesiva precaución ante un recurso terapéutico agresivo (cirugía resectiva)



o Las limitaciones propias del sistema ante una prestación tan compleja y costosa, que no permite aún el ajuste oferta-demanda. Cuando se operan y se liberan de las crisis, las limitaciones sociales ya son irreversibles en muchos pacientes.

Para obtener una clara mejoría de la calidad de vida tras la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal, probablemente los pacientes deberían operarse antes, considerando que tras dos años de intentos terapéuticos adecuados, una epilepsia puede considerarse ya farmacorresistente, y que la morbilidad del tratamiento quirúrgico es asumible en gran parte de los casos.

MORBIMORTALIDAD Y REINTERVENCIONES

Las complicaciones postoperatorias recogidas en nuestra serie fueron en general transitorias, y en características e incidencia se ajustan a las referidas por otros autores (King Helgason et al, 1987; Huber,1990; Lindsay, 1990; Mace y Trimble, 1991; Espinosa et al, 1994; Honeycutt et al, 1994; Holloway et al, 1995).

No hubo mortalidad quirúrgica inmediata. Durante el seguimiento de los pacientes se registraron 5 fallecimientos, ninguno como consecuencia tardía del acto quirúrgico, y solamente uno atribuible a la epilepsia: se trata de una muerte súbita tras tres años de la cirugía (este paciente permanecía con un grado I de Engel). Si consideramos el tiempo medio de seguimiento de nuestros pacientes (4,3 años), probablemente la mortalidad habría sido mayor si los pacientes no se hubieran operado (su incidencia esperable de muerte súbita habría sido de 1/200/año -Nashef et al, 1995 A y B-).

En la Unidad de Cirugía de la Epilepsia del H. U. Princesa la experiencia en el empleo de electrodos de foramen oval es amplia. Si bien se trata de una técnica



diagnóstica invasiva, no se han producido mortalidad ni complicaciones irreversibles o severas en los casos estudiados. La morbilidad se ha limitado a procesos leves y reversibles (especialmente neuralgia trigeminal y sangrado).

La reintervención quirúrgica con intención curativa rescata al 20 – 60 % de los pacientes (de grados III-IV de Engel pasan a I), como se desprende de la revisión realizada por Schwartz y Spencer (2001). Según nuestros datos, en tres de las cuatro reintervenciones (75 %) los pacientes se liberaron de crisis. Nuestra experiencia apoya la publicada por otros autores en los referente a la utilidad de la reintervención.

ESTUDIO DE LA CAPACIDAD LATERALIZADORA Y LOCALIZADORA DE LAS PRUEBAS PREQUIRÚRGICAS

El análisis de los resultados en cuanto a precisión diagnóstica del v-EEG con EFO tiene especial interés, pues la colocación de los EFO requiere una técnica semiinvasiva, que muchos autores no aceptan en sus protocolos de estudio para los casos en que no se detecta lesión quirúrgica en la RM. Si el origen de la crisis es temporal mesial, el registro v-EEG de scalp puede no detectarlo, o ser engañosa su interpretación: lo que parece el foco epiléptico puede corresponder a difusión del mismo, ya que el registro de superficie accede con dificultad a la región mesial del lóbulo temporal, dada su localización anatómica.

Cuando comienza la andadura de una Unidad de Cirugía de la Epilepsia, la experiencia de los profesionales que la integran y, en muchos casos, los medios técnicos y de personal limitados, condicionan una selección de pacientes, de modo que se indica la cirugía en los casos más “sencillos”. El paciente idóneo es aquel que tiene una lesión en la resonancia (compatible con tumor o cavernoma) y resultados concordantes en el resto de las pruebas complementarias (EEG, vídeo-EEG, SPECT cerebral). Pero esta



situación ideal no suele encontrarse; en alguna de las pruebas diagnósticas el resultado no aporta información (por ejemplo: resonancia normal, hipoperfusión bilateral en el SPECT, etc) o incluso es contradictoria (se localiza el foco en lados diferentes según la prueba). A medida que se adquiere experiencia, el equipo aborda pacientes más complicados.

En nuestro ámbito, las limitaciones de personal son aún más problemáticas que las tecnológicas. La UCE del H. U. Princesa no se mantenía al margen de este problema. Al principio, los medios para la realización del vídeo-EEG eran muy limitados, y aún en la actualidad el paciente no puede permanecer bajo la observación continua de personal técnico durante su monitorización, de modo que el análisis se ve perjudicado. Estas limitaciones pudieron reducirse maximizando el registro durante el tiempo que el paciente estuviera monitorizado; debido a la experiencia neuroquirúrgica previa y a tratarse de una técnica prácticamente exenta de complicaciones, se optó por la colocación protocolaria de electrodos de foramen oval. Conformado así el protocolo de estudio prequirúrgico, se pudo evitar el problema de la selección excesiva de pacientes, pues de los casos evaluados se contraindicó la cirugía en menos del 6 %, sin que eso pesara en los resultados postquirúrgicos, que se mantuvieron en cotas comparables a otros centros.

En resumen, se han obtenido estos resultados sin ser restrictivos en la indicación quirúrgica, y sin haber registrado apenas complicaciones (y en todo caso, leves y transitorias) por la implantación de electrodos de foramen oval.

La RM prequirúrgica, por tratarse de una prueba morfológica potente, localiza con exactitud la lesión. Pero nos topamos con un alto porcentaje de pacientes con pruebas normales (25,9 % en nuestra serie), en los que la información que aporta la RM



es nula (a la hora de localizar el foco epileptógeno). Este hecho viene reflejado al analizar la capacidad localizadora de la prueba por una desviación estándar (1,27) superior a la del resto de las pruebas, casi el doble que la encontrada para el v-EEG-EFO (0,67).

El SPECT interictal ha demostrado su utilidad en la localización del foco epiléptico (capacidad localizadora por encima de 1). 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), inabordable en nuestro ámbito por las citadas limitaciones de personal, y que además precisa de la provocación de crisis, lo cual no garantiza que la actividad comicial se desarrolle de forma comparable a las crisis espontáneas.

El EEG de superficie en vigilia es una prueba no invasiva que apenas comporta gastos. Se trata de un paso previo al estudio prequirúrgico de gran valor, pero en la mesa de decisión, al enfrentar los resultados de las diversas pruebas para realizar la indicación quirúrgica, su utilidad es cuestionable.

A la hora de localizar el hemisferio afectado, los tests neuropsicológicos tienen claras limitaciones, principalmente por la carencia de herramientas para el estudio en profundidad del lóbulo temporal no dominante. En ningún caso pudo precisarse localización sublobar en la valoración neuropsicológica. Pero estas pruebas tienen un inmenso valor para otros objetivos: nos pueden caracterizar la función cognitiva basal de los pacientes, imprescindible para valorar los riesgos quirúrgicos en este aspecto, y



son de gran utilidad en el seguimiento, para evaluar los cambios producidos y diseñar la rehabilitación idónea si se han producido déficits.



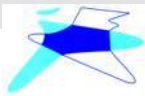


CONCLUSIONES

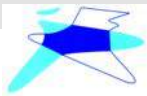
- 1. Las características de la población con epilepsia del lóbulo temporal que accede para estudio y tratamiento quirúrgico se muestran homogéneas en las diferentes Unidades de Cirugía de la Epilepsia.**
- 2. En nuestra serie no se ha producido mortalidad por el tratamiento quirúrgico de la ELT. La mortalidad que en sí provoca la epilepsia farmacorresistente en pacientes no operados justifica el riesgo quirúrgico.**
- 3. Sí puede esperarse morbilidad quirúrgica, pero con baja incidencia, de severidad leve o moderada y por lo general reversible.**



4. Si bien la implantación de electrodos de foramen oval es una técnica semiinvasiva, la presentación de complicaciones (en todo caso leves y transitorias) ha sido excepcional.
5. No hemos encontrado asociación entre crisis en el postoperatorio inmediato (primera semana postquirúrgica) y peor control de la epilepsia a largo plazo.
6. Los resultados quirúrgicos, medidos según el control de las crisis comiciales, son similares a los de otros autores.



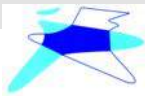
7. Se aprecia muy poca variación de los resultados quirúrgicos con el paso del tiempo de seguimiento, de modo que no hay diferencias significativas entre los resultados a 6 meses y a dos años. La situación de los pacientes 6 meses tras la cirugía aproxima suficientemente el pronóstico a mayor plazo.
8. El sexo, la edad en el momento de la cirugía, la edad de debut de la enfermedad, el tiempo de desarrollo de la enfermedad antes del tratamiento quirúrgico y la frecuencia de las crisis durante esta no modificaron los resultados. Sí hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar las resecciones temporales derechas con las izquierdas.
9. El hallazgo en la resonancia magnética de lesiones en el territorio cerebral implicado en la génesis de las crisis se correlaciona con mejores resultados postquirúrgicos.



10. La reintervención quirúrgica (con intención curativa) rescata a algunos pacientes en grados III y IV de Engel. En nuestra serie se logró este objetivo en tres de cuatro pacientes.

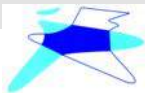
11. En lo referente a la capacidad lateralizadora del foco de las distintas pruebas empleadas en el estudio prequirúrgico, destaca el video-EEG con electrodos de foramen oval, seguido del SPECT interictal. Por orden descendente de capacidad lateralizadora, les siguieron el EEG, la RM y el estudio neuropsicológico.

12. El SPECT interictal, en general mal considerado y sustituido en otras Unidades de Cirugía de la Epilepsia por estudios ictales, ha demostrado ser un instrumento valioso.



BIBLIOGRAFÍA

1. Abou-Khalil B, Ge Q, Desai R, Ryther R, Bazyk A, Bailey R, Haines JL, Sutcliffe JS, George AL, Jr. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology* 2001;57:2265-72
2. Abou-Khalil B, Welch L, Blumenkopf B, Newman K, Whetsell WO Jr. Global aphasia with seizure onset in the dominant basal temporal region. *Epilepsia* 1994;35:1079-1084
3. Adams R, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*. McGraw-Hill, 6^a ed, 1997; pp 313-343
4. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). *Cirugía de la Epilepsia*. Instituto Carlos III. Madrid, abril 1998
5. Aicardi J. Epilepsy in brain-injured children. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32:191-202
6. Ajmone-Marsan C, Ralston BL. *The Epileptic Seizure. Its Functional Morphology and Diagnostic Significance*. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1957:211-215
7. Ajmone-Marsan C. Depth electrography and electrocorticography. En: Aminoff M (Ed.). *Electrodiagnosis in clinical neurology*. New York. Churchill Livingstone, 1980. pp.167-196
8. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing; 1990; *TINS* 13: 266-271
9. Andermann E. Multifactorial inheritance of generalized and focal epilepsy. En: Anderson VE, Hauser WA, Penry JK, Sing CF, eds. *Genetic basis of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1982:355-374



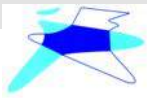
10. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979;20:729-737
11. Apuzzo MLJ, ed. *Neurosurgical Aspects of Epilepsy*. Park Ridge, IL: American Association of Neurological Surgeons; 1991
12. Argumosa A, Herranz JL. Aspectos económicos de la epilepsia. *Rev Neurol* 2000;30 (Supl. 1): S154-S160
13. Argumosa A, Herranz JL. La repercusión económica de las enfermedades crónicas: el costo de la epilepsia infantil en el año 2000. *Bol Pediatr* 2001;41: 23-29
14. Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, Baumgartner C, Chiron C, Dulac O, French JA, Serratosa JM. Is refractory epilepsy preventable? *Epilepsia* 2002; 43 (4):437-444
15. Augustine EA, Novelly RA, Mattson RH, Glaser GH, Williamson PD, Spencer D, Spencer S. Occupational adjustment following neurosurgical treatment of epilepsy. *Ann Neurol* 1984;15:68-72
16. Awad I. Anatomic Considerations in Temporal Lobe Surgery. En: Lüders (Ed). *Epilepsy Surgery*. Raven Press. New York.1992 pp. 547-558
17. Awad IA, Chelune GJ. Outcome and complications. En: Wyllie E (Ed). *The treatment of epilepsy: principles and practices*. Philadelphia. Lea & Febiger 1993 pp.1084-1091
18. Awad IA, Rosenfeld J, Ahl J, Hahn JF y Lüders H. Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies and seizure outcome. *Epilepsia* 1991, 32 (2): 179-186



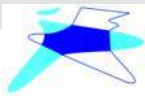
19. Babb TL, Brown WJ. Pathological findings in epilepsy. En: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1987:511–540
20. Bailey P, Gibbs FA. The surgical treatment of psychomotor epilepsy. *JAMA* 1951; 145:365–370
21. Bancaud J, Talairach J, Bonis A. *La Stéréoencephalographie dans l'épilepsie*. Masson et cie. 1965 ; Paris
22. Bancaud J. Apport de l'exploration fonctionnelle par voie stéréotaxique a la chirurgie de l'épilepsie. *Neurochirurgie* 1959, 5:55-112
23. Barkovich AJ, Guerrini R, Battaglia G, Kalifa G, N'Guyen T, Parmeggiani A, Santucci M, Giovanardi-Rossi P, Granata T, D'Incerti L. Band heterotopia: correlation of outcome with magnetic resonance imaging parameters. *Ann. Neurol.* 1994; 36 (4),609–617
24. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD, Becker LE, Evrard P. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 1996; 27,59–63
25. Benavid AL, Bressand K, Vercueil L, Dematteis M, Depaulis A, Deransart C, Pierrat B, Marescaux C, Kahane P, Benazzouz A. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in epilepsy. En: Lüders HO y Comair YG (Eds.). *Epilepsy Surgery*. 2nd Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2001; pp.821- 828
26. Benbadis SR, Katagal P, Klem GH. Unilateral blinking: a lateralizing sign in partial seizures. *Neurology* 1996;46:45–48
27. Berg A, Vickrey B. Outcomes research (Letter). *Science* 1994;264:757-758



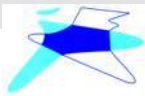
28. Berg AT. Evaluating the outcomes of epilepsy surgery. *Clin Neurosci* 1994;2:10-16
29. Berg AT. Principles of design in clinical research. *Neurologist* 1995;1:295-306
30. Berkovic SF, Andermann F, Olivier A, Ethier R, Melanson D, Robitaille Y, Kuzniecky R, Peters T, Feindel W. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991; 29(2):175-182
31. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998;43:435-445
32. Berkovic SF, Howell RA, Hopper JL. Familial temporal lobe epilepsy: a new syndrome with adolescent/adult onset and a benign course. En: Wolf P, ed. *Epileptic Seizures and Syndromes*. London: John Libbey; 1994:257-263
33. Berkovic SF, McIntosh AM, Howell RA, Mitchell A, Sheffield LJ, Hopper JL. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 1996;40:227-235
34. Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins RM. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. *Neurology* 1995, 45:1358-1363
35. Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro CA, Kochen S, Saffer D, Moore A. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997;27:195-204



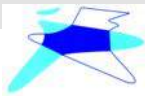
36. Blume W, Desai H, Girvin J. Effectiveness of temporal lobectomy measured by yearly follow-up and multivariate analysis. *J Epilepsy* 1994;7:203-214
37. Boecher-Schwarz HG, Gruner P, Guenther M, Kessel G, Mueller-Forell W. Stereotactically guided cavernous malformation surgery. *Minim Invasive Neurosurg* 1996, 39(2) :50-55
38. Boon PA, Williamson PD, Fried I, Spencer DD, Novelly RA, Spencer SS, Mattson RH. Intracranial, intraaxial, space-occupying lesions in patients with intractable partial seizures : an anatomoclinical, neuropsychological and surgical correlation. *Epilepsia* 1991; 32 (4):467-476
39. 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
40. Bouchet C, Cazauvieilh JB. De L'epilepsie considerée dans ses rapports avec l'alienation mentale. *Arch Gen Med* 1825;9:510-542
41. Bratz E. Ammonshornbefunde der epileptischen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1899;31:820-836
42. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management . *Neurology* 2002; 58 (Supl. 5):2-8
43. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet*. 1995;345:476-9
44. Burgerman RS, Sperling MR, French JA, Saykin AJ, O'Connor MJ. Comparison of mesial versus neocortical onset temporal lobe seizures: neurodiagnostic findings and surgical outcome. *Epilepsia* 1995;36:662-670



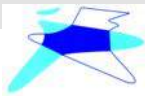
45. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Smith B, Dooley J. Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 1993;122 (6):861-868
46. Cappabianca P, Alfieri A, Maiuri F, Mariniello G, Cirillo S, de Divitiis E. Supratentorial cavernous malformations and epilepsy : seizure outcome after lesionectomy on a series of 35 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 1997, 99 (3):179-183
47. Casazza M, Broggi G, Franzini A, Avanzini G, Spreafico R, Bracchi M, Valentini MC. Supratentorial cavernous angiomas and epileptic seizures : preoperative course and postoperative outcome. *Neurosurgery* 1996, 39 (1):26-32
48. Cascino GD, Boon PAJM, Fish DR. Surgically remediable lesional syndromes. En : Engel J Jr (ed.): *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 2nd ed. New York. Raven Press, 1993, pp 77-86
49. Cascino GD, Hirschorn K, Jack C, Sharbrough FW. Gadolinium DTPA enhanced MRI in intractable partial epilepsy. *Neurology* 1989, 39 (8):1115-1118
50. Cascino GD, Jack CR, Parisi JE, Sharbrough FW, Hirschorn K, Meyer FB, Marsh WR, O'brien PC. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 1991;30(1):31-36
51. Cascino GD, Kelly PJ, Sharbrough RW, Hulihan JF, Hirschorn K, Trenerry MR. Long-term follow-up of stereotactic lesionectomy in partial epilepsy. *Epilepsia* 1992, 33 (4):639-644



52. Cascino GD, Trenerry MR, Jack CR, Dodick D, Sharbrough FW, SO EL, Lagerlund TD, Shin C y Marsh WR. Electrocorticography and temporal lobe epilepsy: relationship to quantitative MRI and operative outcome. *Epilepsia* 1995, 36: 692-696
53. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Olivier A, Andermann E, Robitaille Y, Lopes-Cendes I, Peters T, Melanson D. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology* 1993;43:1083–1087
54. Cendes F, Andermann F, Gloor P, Lopes-Cendes I, Andermann E, Melanson D, Jones-Gotman M, Robitaille Y, Evans A, Peters T. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol* 1993 B;34:795–801
55. Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. *Neurology* 1998;50:554-7
56. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, Alexander J, Murray GH, Garofalo EA, Pierce MW. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945- 77. *Neurology*. 1998;51:1282-8
57. Chelune GJ, Naugle RI, Lüders H, Sedlak J, Awad IA. Individual change after epilepsy surgery: practice effects and base-rate information. *Neuropsychology* 1993;7:41–52
58. Chevrie JJ, Aicardi J. Convulsive disorders in the first year of life: persistence of epileptic seizures. *Epilepsia* 1979;20:643–649



59. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489–501
60. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985;26(Suppl 3):268–278
61. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–399
62. Cooper IS (Ed.). *Cerebellar stimulation in man*. Raven Press. 1978; New York
63. Cooper IS, Uptom ARM. Therapeutic implications of modulation of metabolism and functional activity of cerebral cortex by chronic stimulation of cerebellum and thalamus. *Biol Psychiatry* 1985, 20: 811-813
64. Cooper IS. Effect of chronic stimulation of anterior cerebellum on neurological disease. *Lancet* 1973, 1:206
65. Corkin S. Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: clinical course and experimental findings in HM. *Semin Neurol* 1984, 4: 249-258
66. Cramer JA, Menachem EB, French J. Review of treatment options for refractory epilepsy: new medications and vagal nerve stimulation. *Epilepsy Res.* 2001;47:17-25



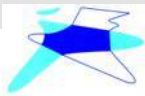
67. Crandall PH, Walter RD, Rand RW. Clinical applications of studies on stereotactically implanted electrodes in temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 1963;20:827-840
68. Crandall PH. Standard en bloc anterior temporal lobectomy. En: Spencer SS y Spencer DD (Eds.). *Surgery for Epilepsy. Contemporary Issues in Neurological Surgery*. Blackwell Scientific Publ. Boston. 1991. pp.118-128
69. Dam M, Andersen AR, Rogvi-Hansen B, Jennum P, eds. *Epilepsy surgery: non-invasive versus invasive focus localization*. *Acta Neurol Scand* 1994;89(suppl)
70. Dashieff RM, Ryan CW, Lave JR. Epilepsy brain surgery: a Pittsburgh perspective. *Seizure* 1994;3:197-207
71. Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, Laws ER Jr, Vedrenne C. Dysembrioplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures: report of thirty-nine cases. *Neurosurg* 1988, 23 (5):545-556
72. De Felipe J, García de Sola R, Marco P, Del Río MR, Pulido P y Ramón y Cajal S. Selective changes in the microorganization of the human epileptogenic neocortex revealed by parvalbumin immunoreactivity. *Cerebral Cortex* 1993, 3:39-48
73. De Felipe J, Ortiz P y García de Sola R. Efectos psicológicos de una intervención quirúrgica cerebral en pacientes epilépticos. *Rev Soc Esp Rorschach y Métodos Proyectivos* 1998, 11: 55-70
74. De Felipe J. Chandelier cells and epilepsy. *Brain* 1999; 122:1807-1822
75. Depaulis A, Vergnes M. Endogenous control of epilepsy: the nigral inhibitory system. *Prog Neurobiol* 1994; 42: 33-52



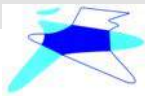
76. Depondt C, Van Paesschen W, Matthijs G, Legius E, Martens K, Demaerel P, Wilms G. Familial temporal lobe epilepsy with febrile seizures. *Neurology* 2002;58:1429-33
77. Derry PA, McLachlan RS. Causal attributions for seizures: Relation to preoperative psychological adjustment and postoperative psychological function in temporal lobe epilepsy. *J Epilepsy* 1995;8:74-82
78. Des Portes V, Pinard JM, Billuart P, Vinet MC, Koulakoff A, Carrie A, Gelot A, Dupuis E, Motte J, Berwald-Netter Y, Catala M, Kahn A, Beldjord C, Chelly J. A novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell* 1998, 92:51-61
79. Desai BT, Porter RJ, Penry JK. Psychogenic seizures. A study of 42 attacks in six patients, with intensive monitoring. *Arch Neurol* 1982;39:202-209
80. Di Rocco C, Ianelli A, Tamburrini G. Cavernomas of the central nervous system in children. A report of 22 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1996, 138 :1267-1274
81. Dichter MA. Epilepsias y trastornos convulsivos. En: Harrison. *Principios de Medicina Interna, Interamericana-McGraW-Hill*, 13ª ed, 1994; pp. 2558-70
82. Dodrill CB, Batzel LW, Fraser RT. Surgical outcome: psychosocial changes. In: Luders Lüders H, ed. *Surgery for Epilepsy*. New York: Raven Press; 1991:661-668
83. Doyle WK, Spencer DD. Anterior temporal resections. En: Engel JJr, Pedley TA. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia; 1997; 1807-1817



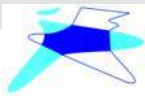
84. Drake J, Hoffman HJ, Kobayashi J, Hwang P, Becker LE. Surgical management of children with temporal lobe epilepsy and mass lesions. *Neurosurgery* 1987, 21(6) :792-797
85. Drlichova V, Sramka M, Nadvornick P. Caudate nucleus stimulation during epilepsy treatment. *Acta Neurochir. Suppl.* 1984, 33:155-160
86. Duchowny M, Resnick T, Alvarez L, eds. Pediatric epilepsy surgery. *J Epilepsy* 1990;3(suppl 1)
87. Duncan JS, Sagar HJ. Seizure characteristics, pathology and outcome after temporal lobectomy. *Neurology* 1987;37:405-409
88. 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
89. Ebersole JS, Pacia SV. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. *Epilepsia* 1996;37:386-399
90. Eksioglu YZ, Scheffer IE, Cardenas P, Knoll J, DiMario F, Ramsby G, Berg M, Kamuro K, Berkovic SF, Duyk GM, Parisi J, Huttenlocher PR, Walsh CA. Periventricular heterotopia: an X-linked dominant epilepsy locus causing aberrant cortical development. *Neuron* 1996;16(1):77-87
91. Elger CE, Wieser HG. Foramen ovale electrode recordings. En : Wieser HG, Elger CE, eds. *Presurgical evaluation of epilepsies*. Springer-Verlag, Berlin, 1987, pp177-182
92. Elwes RDC, Dunn G, Binnie CD, Polkey CE. Outcome following resective surgery for temporal lobe epilepsy: a prospective follow-up study of 102 consecutive cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:949-952



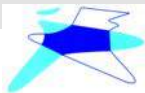
93. Engel J Jr, Babb TL, Crandall PH. Surgical treatment of epilepsy: opportunities for research into basic mechanisms of human brain function. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1989 B;46:3-8
94. Engel J Jr, Cahan L. Potential relevance of kindling to human partial epilepsy. En: Wada J, ed. *Kindling 3*. New York: Raven Press; 1986:37-51
95. Engel J Jr, Driver MV, Falconer MA. Electrophysiological correlates of pathology and surgical results in temporal lobe epilepsy. En: Rosemberg R, Grossman R (Eds.). *The Clinical Neurosciences. Section II: Neurosurgery*. New York. Churchill Livingstone, 1983. pp. 1349-1380
96. Engel J Jr, Shewmon DA. Who should be considered a surgical candidate? En: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1993:23-34
97. Engel J Jr, Sutherling WW, Cahan L, Crandall PH, Kuhl DE, Phelps ME. The role of positron emission tomography in the surgical therapy of epilepsy. En: Porter RJ, Mattson RH, Ward AA, Dam M, eds. *Advances in Epileptology: the XVth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press; 1984: 427-432
98. Engel J Jr. Approaches to localization of the epileptogenic lesion. En: Engel JJr (ed.). *Surgical Treatment of Epilepsies*. Raven Press, New York, 1987 A, pp: 75-95
99. Engel J Jr. Diagnostic evaluation. En: *Seizures and Epilepsy*. Philadelphia: FA Davis; 1989 A:303-339
100. Engel J Jr. Early versus late surgery for intractable seizures. *Adv Exp Med Biol* 2002; 497: 99-105



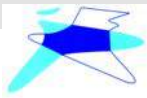
101. Engel J Jr. Historical perspectives. En: Engel J Jr, ed. Surgical Treatment of the Epilepsies. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993:695–705
102. Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996 A; 26:141–150
103. Engel J JR. Outcome with respect to epileptic seizures. En: Engel JJr (ed.). Surgical Treatment of Epilepsies. Raven Press, New York, 1987 B, pp: 553-571
104. Engel J Jr. Recent advances in surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1992;140(Suppl 5):71–80
105. Engel JJr, Van Ness PC, Rasmussen THB, Ojeman LM. Outcome with respect to epileptic seizures. En: Engel JJr (ed.). Surgical Treatment of Epilepsies. 2nd ed. Raven Press, New York, 1993, pp: 609-621
106. Engel JJr. Current concepts: surgery for seizures. *N. Engl J Med* 1996 B; 10: 647-652
107. Espinosa J, Olivier A, Andermann F, Quesney F, Bubeau F, Savard G. Morbidity of chronic recording with intracranial depth electrodes in 170 patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;63:63-65
108. Fakhoury T, Abou-Khalil B, Peguero E. Differentiating clinical features of right and left temporal lobe seizures. *Epilepsia* 1994;35:1038–1044
109. Fakhoury T, Abou-Khalil B. Association of ipsilateral head turning and dystonia in temporal lobe seizures. *Epilepsia* 1995;36:1065–1070
110. Falconer MA, Driver MV, Serafetinides E. Temporal lobe epilepsy due to distant lesions : two cases relieved by operation. *Brain* 1962; 85:521-534
111. Falconer MA, Serafetinides E. A follow-up study of surgery in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963; 26:154-165



112. Falconer MA. Anterior temporal lobectomy for epilepsy. En: Logue V (Ed.). Neurosurgery, ed. 2. Operative Surgery. Vol. 14. London. Butterworths, 1971 B. pp. 142-149
113. Falconer MA. Discussion on the surgery of temporal lobe epilepsy: surgical and pathological aspects. Proc R Soc Med 1953; 46:971-974
114. Falconer MA. Genetic and related etiological factors in temporal lobe epilepsy: a review. Epilepsia 1971 A;12:13-31
115. Falconer MA. Mesial temporal (Ammon's horn) sclerosis as a common cause of epilepsy: aetiology, treatment and prevention. Lancet 1974;2:767-770
116. Fenwick P. Long-term psychiatric outcome after epilepsy surgery. En: Luders Lüders H, ed. Epilepsy Surgery. New York: Raven Press; 1991:647-652
117. Fenwick PBC, Blumer DP, Caplan R, Ferguson SM, Savard G, Victoroff JI. Presurgical psychiatric assessment. En: Engel J Jr, ed. Surgical Treatment of the Epilepsies. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993:273-290
118. Ferguson SM, Rayport M, Blumer DP, Fenwick PBC, Taylor DC. Postoperative psychiatric changes. In: Engel J Jr, ed. Surgical Treatment of the Epilepsies. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993:649-661
119. Fish D, Anderman F, Olivier A. Anterotemporal corticectomy in patients with complex partial seizures and small, relatively inaccessible posterotemporal or extratemporal structural lesions. Epilepsia 1989; 30:704
120. Fisher-Williams M. Brain tumors and other space-occupying lesions. En: Niedermeyer E, Lopes da Silva F, eds. Electroencephalography, 2nd ed. Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich; 1987; pp229-258
121. Foldvary NR, Lee N, Mayes BN. Extrahippocampal temporal lobe epilepsy: clinical manifestations. Epilepsia 1994;35(Suppl 8):109



122. Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, Lodrini S, Panzica F, Pluchino F, Solero CL, Avanzini G. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1990; 103 (1-2) :47-51
123. Fraser RT, Gumnit RJ, Thorbecke R. Psychosocial rehabilitation: a pre- and post-operative perspective. In: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993:669-677
124. Fraser RT, Dodrill CB. Vocational outcome. En: Wyler AR, Hermann BP, eds. *Surgical Management of the Epilepsies*. Newton, MA: Butterworth; 1994
125. Fraser RT. Improving functional rehabilitation outcome following epilepsy surgery. *Acta Neurol Scand* 1988;78(Suppl 117):122-128
126. French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, Spencer DD. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993;34:774-780
127. Fried I, Cascino D. Lesional surgery. En: Engel J Jr (ed.): *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 2nd ed. New York. Raven Press, 1993, pp 501-509
128. Frisk V, Milner B. The relationship of working memory to the immediate recall of stories following unilateral temporal or frontal lobectomy. *Neuropsychologia* 1990, 28: 121-135
129. Frost JJ, Mayberg HS, Fisher RS, Douglass KH, Dannals RF, Links JM, Wilson AA, Ravert HT, Rosenbaum AE, Snyder SH, Wagner HN. Mu-opiate receptors measured by positron emission tomography are increased in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1988;23:231-237



130. Gambardella A, Messina D, Le Piane E, Oliveri RL, Annesi G, Zappia M, Andermann E, Quattrone A, Aguglia U. Familial temporal lobe epilepsy autosomal dominant inheritance in a large pedigree from southern Italy. *Epilepsy Res* 2000;38:127-32
131. García de Sola R, Alijarde MT, De Felipe J. Unidad de Cirugía de la Epilepsia. Presentación y primeros resultados. XLIV Reunión de la Sociedad Luso-Española de Neurocirugía. Vigo. Mayo, 1993
132. García de Sola R, Miravet J. Surgical treatment for epilepsy. Results after a minimum follow-up of five years. *Acta Neurochirurgica* 1991; Suppl.52:157-160
133. García de Sola R. ¿Cuándo es oportuno efectuar el estudio prequirúrgico de los pacientes con epilepsia?. *Rev Neurol* 1997; 25:379-385
134. García de Sola R. Cirugía de la Epilepsia: procedimientos quirúrgicos. En: *Epilepsia*. Ed. Ergon 2003 A; pp. 509-534
135. García de Sola R. Cirugía de la Epilepsia: resultados quirúrgicos. En: *Epilepsia*. Ed. Ergon 2003 B; pp. 535-556
136. Garner TB, Curling DO, Kelley DL, Laster DW. The natural history of intracranial venous angiomas. *J Neurosurg* 1991; 75(5) :715-722
137. Gastaut H, Gastaut JL, Goncalves e Silva GE, Fernandez Sanchez GR. Relative frequency of different types of epilepsy: a study employing a classification of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1975;16:457-461
138. Gastaut H, Toga M, Roger J, Gibson WC. A correlation of clinical, electroencephalographic and anatomical findings in nine autopsied cases of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1959; :56-85



139. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1970;11:102–113
140. Germano IM, Poulin N, Olivier A. Reoperation for recurrent temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 1994, 81: 31-36
141. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Cerebral dysrhythmias of epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 1938;39:298–314
142. Gilman JT, Duchowny M, Jayakar P, Resnick TJ. Medical intractability in children evaluated for epilepsy surgery. *Neurology* 1994;44:1341–1343
143. Gil-Nagel A, Risinger MW. Ictal semiology in hippocampal vs extrahippocampal temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1997;120 (Pt 1):183-92
144. Gleeson JG, Allen KM, Fox JW, Lamperti ED, Berkovic S, Scheffer I, Cooper EC, Dobyns WB, Minnerath SR, Ross ME, Walsh CA. Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell*. 1998; 9;92(1):63-72. *Cell* 92:63-72
145. 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
146. Goldring S, Rich KM, Picker S. Experience with gliomas in patients presenting with a chronic seizure disorder. *Clin Neurosurg* 1986; 33:15-42
147. Gowers WR. General character of epileptic fits. En: *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases: Their Causes, Symptoms and Treatment*. New York: William Wood; 1885; pp: 29–58
148. Gu W, Brodtkorb E, Steinlein OK. LGI1 is mutated in familial temporal lobe epilepsy characterized by aphasic seizures. *Ann Neurol* 2002;52:364-7



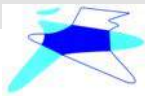
149. Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Haanssen E, Flood S, Bjornaes H. Predictive factors for success in surgical treatment for partial epilepsy: a multivariate analysis. *Epilepsia* 1994 A;35(3):566-578
150. Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjornaes H. Surgical versus medical treatment for epilepsy. I. Outcome related to social areas. *Epilepsia* 1991 A;32(3):477-486
151. 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
152. Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjornaes H. Surgical treatment for partial epilepsy among Norwegian adults. *Epilepsia* 1994 B;35(3):540-553
153. Hakkarainen H. Carbamazepine vs dyphenylhydantoin vs their combination in adult epilepsy. *Neurology* 1980;30:354
154. Halgren E, Babb TL, Crandall PH. Activity of human hippocampal formation and amigdala neurons during memory testing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 45:585-601
155. Hardjasudarma M. Cavernous and venous angiomas of the CNS. *Neuroimaging. J Neuroimag* 1991; 1:191-196
156. Harvey AS, Grattan-Smith JD, Desmond PM, Chow CW, Berkovic SF. Febrile seizures and hippocampal sclerosis: frequent and related findings in intractable temporal lobe epilepsy of childhood. *Pediatr Neurol* 1995;12:201-206
157. Hecker A, Andermann F, Rodin EA. Spitting automatism in temporal lobe seizures. *Epilepsia* 1972;13:767-772



158. Heijbel J, Blom J, Bergfors B. Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci: a study of incidence rate in out-patient care. *Epilepsia* 1975;16:657-164
159. Heit G, Smith M, Halgren E. Multiunit neuronal responses in the human medial temporal lobe during a verbal recent memory task. *Soc Neurosci Abst* 1985; 11:877
160. Helgason CM, Bergen D, Bleck TP, Morrell F, Whisler W. Infarction after surgery for focal epilepsy: manipulation hemiplegia revisited. *Epilepsia* 1987;28:340-345
161. Henry T, Duncan J, Berkovic S. *Advances in Neurology. Functional Imaging in the Epilepsies. Volume 83.* Lippincott Williams & Wilkins. 2000
162. Henry TR, Mazziotta JC, Engel J Jr. Interictal metabolic anatomy of limbic temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1993;50:582-589
163. Hermann BP, Seidenberg M, Dohan FC, Wyler AR, Haltiner A, Bobholz J, Perrine A. Reports by patients and their families of memory change after left anterior temporal lobectomy: relationship to degree of hippocampal sclerosis. *Neurosurgery* 1995; 36(1): 39-45
164. Hermann BP, Wyler AR. Effects of anterior temporal lobectomy on language function: a controlled study. *Ann Neurol* 1988; 23:585-588
165. Herranz JL, García-Arranz P, Caviedes B, Arteaga R. Epilepsia rebelde: concepto, factores de riesgo y alternativas terapéuticas. *Rev Neurol* 1997; 25 (Supl. 4): S439-S445
166. Hess RM. Conventional electroencephalography. En : Wieser HG, Elger CE, eds. *Presurgical evaluation of epilepsies.* Springer-Verlag, Berlin; 1987; pp 154-161



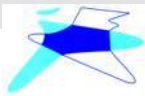
167. Hiyoshi T, Wada JA. Lasting nature of both transfer and interference in amigdaloid kindling in cats : observation upon stimulation with ii-month rest following primary. *Epilepsia* 1992; 33:222-227
168. Ho SS, Berkovic SF, Newton MR, Austin MC, McKay WJ, Bladin PF. Parietal lobe epilepsy: clinical features and seizure localization by ictal SPECT. *Neurology* 1994;44:2277-2284
169. Holloway KL, Corrie WS, Wingkun EC, Johnson MH, Kuta AJ. Epilepsy surgery: removing the thorn from the lion's paw. *South Med J* 1995;88:619-625
170. Honeycutt J, Boop FA, Biton V, Sharp GB, Griebel ML, Galbraith R. Results of temporal lobectomy for the treatment of partial complex epilepsy. *J Ark Med Soc* 1994;91:329-332
171. Horsley V. Brain Surgery. *Br Med J* 1886; 2:670-675. En: *Surgical Treatment of the Epilepsies*; ENGEL JJr (Ed.); Raven Press; New York; 1987; pp: 1-6
172. Hoshino T. A commentary of the biology and growth kinetics of low-grade and high-grade gliomas. *J Neurosurg* 1984; 61 :895-900
173. Houser CR, Swartz BE, Walsh GO, Delgado-Escueta AV. Granule cell disorganization in the dentate gyrus: possible alterations of neuronal migration in human temporal lobe epilepsy. En: Engel JJ, Wasterlain C, Cavalheiro EA, Heinemann U, Avanzini G, eds. *Molecular Neurobiology of Epilepsy*. Amsterdam: Elsevier; 1992: 41-49
174. Huber Z. The critical evaluation of the late results after temporal lobectomy performed because of medically refractory complex partial epilepsy (CPE). *Zentralbl Neurochir* 1990; 51:78-81



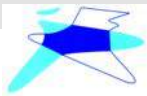
175. Hudson LP, Munoz DG, Miller L, McLachlan RS, Girvin JP, Blume WT. Amygdaloid sclerosis in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1993; 33:622–631
176. Hufnagel A, Elger CE, Pels H, Zenter J, Wolf HK, Schramm J, Wiestler OT. Prognostic significance of ictal and interictal activity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35:1146–1153
177. Huttenlocher PR, Hapke RI. A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 1990; 28:699–705
178. Ito M, Nagafuji H, Okazawa H, Yamakawa K, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Hirose S, Fukuma G, Mitsudome A, Wada K, Kaneko S. Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus with missense mutations of the (Na⁺)-channel alpha 1 subunit gene, SCN1A. *Epilepsy Res* 2002; 48:15-23
179. Ivnik RJ, Malec JF, Sharborough FW, Cascino GD, Hirschor KA, Crook TH, Larrabee GJ. Traditional and computerized assessment procedures applied to the evaluation of memory change after anterior temporal lobectomy. *Arch Clin Neuropsychol* 1992, 8:69-81
180. Jackson JH. Case of epilepsy with tasting movements and “dreaming state”—very small patch of softening in the left uncinate gyrus. *Brain* 1898; 21:580–590
181. Jackson JH. On a particular variety of epilepsy (“intellectual aura”), one case with symptoms of organic brain disease. *Brain* 1880; 11:179–207
182. Jasper H, Kershman J. Electroencephalographic classification of the epilepsies. *Arch Neurol Psychiatry* 1941; 45:903–943



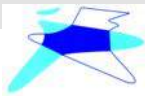
183. Jasper H, Pertuiset B, Flanigin H. EEG and cortical electrograms in patients with temporal lobe seizures. *Arch Neurol Psychiatry* 1951; 65:272–290
184. Jayakar P, Duchowny M, Resnick T, Alvarez L. Ictal head deviation: lateralizing significance of the pattern of head movement. *Neurology* 1989; 42:1989–1992
185. Jones-Gotman M. Commentary: psychological evaluation. Testing hippocampal function. En: Engel J Jr (Ed.). *Surgical treatment of epilepsies*. New York. Raven Press, 1987; pp: 202-211
186. Jones-Gottman M. Presurgical neuropsychological evaluation for localization and lateralization of seizure focus. In: Luders Lüders HO, ed. *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press; 1992:469-475
187. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, Choi C, Morozov P, Das K, Teplitskaya E, Yu A, Cayanis E, Penchaszadeh G, Kottmann AH, Pedley TA, Hauser WA, Ottman R, Gilliam TC. Mutations in *LGI1* cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002;30:335-41
188. Kasper BS, Stefan H, Buchfelder M, Paulus W. Temporal lobe microdysgenesis in epilepsy versus control brains. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58:22-28
189. Kelly PJ. Volumetric stereotactic surgical resection of intraxial brain mass lesions. *Mayo Clinic Proc* 1988; 63 :1186-1198
190. Kennard MA. Age and other factors in motor recovery from precentral lesion in monkeys. *Am J Physiol* 1936;115:138–146
191. Kennard MA. Relation of age to motor impairment in man and in subhuman primates. *Arch Neurol Psychiatry* 1940;44:377–397



192. Kennard MA. Reorganization of motor function in the cerebral cortex of monkeys deprived of motor and premotor areas in infancy. *J Neurophysiol* 1938;1:477–496
193. Kiloh LG, McComas AG, Osselton JW. Space-occupying lesions. En : *Clinical Electroencephalography*. 4th ed. Butterworths, London, 1981, pp:132-148
194. King DW, Ajmone-Marsan C. Clinical features and ictal patterns in epileptic patients with EEG temporal lobe foci. *Ann Neurol* 1977;2:138–147
195. King DW, Flanigin HF, Gallagher BB, So EL, Murvin AJ, Smith DB, Oommen KJ, Feldman DS, Power J. Temporal lobectomy for partial complex seizures: evaluation, results, and 1-year follow-up. *Neurology* 1986;36:334-339
196. King JT, Sperling MR, O'Connor MJ. Is anterior temporal lobectomy for medically intractable temporal lobe epilepsy cost-effective? *Epilepsia* 1994;35(Suppl 8):46(abst)
197. Kiresuk TS, Sherman RE. Goal attainment scaling: a general method for evaluating comprehensive community mental health programs. *Community Ment Health J* 1968;6:443-453
198. Koch-Weser M, Garron DC, Gilley DW, Bergen D, Bleck TP, Morrell F, Ristanovic R, Whisler WWJr. Prevalence of psychological disorders after surgical treatment of seizures. *Arch Neurol* 1988;45:1308-1311
199. Kotagal P, Luders Lüdgers H, Morris HH, Dinner DS, Wyllie E, Godoy J, Rothner AD. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology* 1989;39:196–201
200. Kotagal P. Seizure symptomatology of temporal lobe origin. En: Luders Lüdgers H, ed. *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press; 1991:143–155



201. Kramer RE, Luders Lüdgers H, Morris HH, Dinner DS, Wyllie E, Godoy J, Rothner AD. Ictus emeticus: an electroclinical analysis. *Neurology* 1988;38:1048–1052
202. Kuzniecky IR, Cascino GD, Palmini A. Structural neuroimaging. En : Engel J Jr (ed.) : *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 2nd ed. New York. Raven Press, 1993, pp197-209
203. Kuzniecky RI, Jackson GD. *Magnetic Resonance in Epilepsy*. New York: Raven Press; 1995
204. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure* 2002;11:77-84
205. Lanerolle NC, Brines ML, Kim JH, Williamson A, Philips MF, Spencer DD. Neurochemical remodeling of the hippocampus in human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1992;9:205–220
206. Laxer KD, Rowley HA, Novotny EJ Jr, Gates JR, Sato S, Sutherland WW, Elger CE, Ebersole JS, Stefan H. Experimental technologies. En: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1993:291–308
207. Leinonen E, Tuunainen A, Lepola U. Post-operative psychoses in epileptic patients after temporal lobectomy. *Acta Neurol Scand* 1994;90:394-399
208. Lennox W, Lennox MA. *Epilepsy and related disorders*. Boston, Little, Brown, 1960
209. Leppik IE. Intractable epilepsy in adults. *Adv Exp Med Biol* 2002; 497:1-7



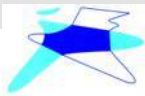
210. Levesque MF, Nakasato N, Vinters HV, Babb TL. Surgical treatment of limbic epilepsy associated with extrahippocampal lesions: the problem of dual pathology. *J Neurosurg* 1991;75:364–370
211. Lindsay J, Ounsted C, Richards P. Long-term outcome in children with temporal lobe seizures. IV: Genetic factors, febrile convulsions and remission of seizures. *Dev Med Child Neurol* 1980;22:429–439
212. Lindsay J, Ounsted C, Richards P. Long-term outcome in children with temporal lobe seizures. I: Social outcome and childhood factors. *Dev Med Child Neurol* 1979 A;21:285–298
213. Lindsay J, Ounsted C, Richards P. Long-term outcome in children with temporal lobe seizures. III: Psychiatric aspects in childhood and adult life. *Develop Med Child Neurol* 1979 B;21:630–636
214. Lindsay J. Hemispherectomy outcome. *J Epilepsy* 1990;3(Suppl 1):253-256
215. Lombardi D, Marsh R, De Tribolet N. Low grade glioma in intractable epilepsy : lesionectomy versus epilepsy surgery. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1997; 68:70-74
216. Lonjon M, Roche JL, George B, Mourier KL, Paquis P, Lot G, Grellier P. Intracranial cavernoma: 30 cases. *Press Med* 1993; 22 :990-994
217. Lopes-Cendes I, Scheffer IE, Berkovic SF, Rousseau M, Andermann E, Rouleau GA. A new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2. *Am J Hum Genet* 2000;66:698-701
218. Loring DW, Hermann B, Meador K, Lee G, Gallagher B, King Q, Murro A, Smith J, Wyler A. Amnesia after unilateral temporal lobectomy: A case report. *Epilepsia* 1994, 35:757-763



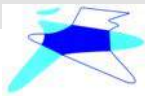
219. Löscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmaco-resistance to antiepileptic drugs. *Pharmacol Exp Ther* 2002;301:7-14
220. Lüders H, Murphy D, Awad I, Wyllie E, Dinner DS, Morris HH, Rothner AD. Quantitative analysis of seizure frequency 1 week and 6, 12, and 24 months after surgery of epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35 (6): 1174-1178
221. Lüders H, Murphy D, Dinner DS. Prognostic value of epileptic seizures occurring in the first week after surgery of epilepsy. *Epilepsia* 1988; 29:679
222. 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
223. 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
224. Lüders HO, Lesser RP, Dinner DS. Commentary : chronic intracranial recording and stimulation with subdural electrodes. En: Engel JJr (ed.). *Surgical Treatment of Epilepsies*. Raven Press, New York, 1987, pp: 297-321
225. Mace CJ, Trimble MR. Psychosis following temporal lobe surgery: a report of six cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:639-644
226. Maestu F, Martín P, García de Sola R, Obregón MCG, Gómez Utrero E, Fernández A, Sánchez A, Paul N y Ortiz T. Neuropsicología en la epilepsia parcial temporal: comparación entre pacientes farmacorresistentes y pacientes controlados farmacológicamente. *Rev Neurol* 2000; 31 (9): 817-821
227. Maestu F, Martín P, García de Sola R, Ortiz T. Neuropsicología y deterioro cognitivo en la epilepsia. *Rev Neurol* 1999; 28,8:793-798



228. Magnus O, Ponsen L, van Rijn AJ. Temporal lobe epilepsy. *Folia Psychiatr Neurol Neurochir Neerlandica* 1954;59:264–297
229. Mahaley MS, Ducka L. The role of anticonvulsant medication in the management of patients with anaplastic gliomas. *Surg Neurol* 1981; 16:399-402
230. Maher J, McLachlan RS. Febrile convulsions: is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy? *Brain* 1995;118:1521–1528
231. Marchuk DA, Gallione CJ, Morrison LA, Clericuzio CL, Hart BL, Kosofsky BE, Louis DN, Gusella JF, Davis LE, Prenger VL. A locus for cerebral cavernous malformations maps to chromosome 7q in two families. *Genomics* 1995;28:311–314
232. Marco P, García de Sola R, Pulido P, Alijarde MT, Sánchez A, Ramon y Cajal S, De Felipe J. Inhibitory neurons in the human epileptogenic temporal neocortex. An immunocytochemical study. *Brain* 1996; 119 :1327-1347
233. Martín P, Maestu F, García de Sola R. Valoración Neuropsicológica del paciente epiléptico. En: Tratamiento de la Epilepsia. Villarejo F (Ed.). Díaz de Santos, Madrid 1998, pp 181-194
234. Martín P, Maestu F, Koronis E, Pulido P y García de Sola R. Alteraciones de memoria en pacientes epilépticos. Estudio de seguimiento pre y postquirúrgico. *Revista de Neurología* 1997, 25:205-207
235. Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, Melendez M, Pretorius JK. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1995 A;118:105–118
236. 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 B; 82:220–227



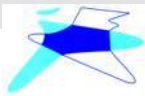
237. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta A, Brown TR, Williamson PD, Treiman DM, McNamara JO, McCutchen CB, Homan RW. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985;313:145–151
238. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med* 1992;327:765–771
239. McIntosh AM, Wilson SJ y Berkovic SF. Seizure outcome after temporal lobectomy: Current research practice and findings. *Epilepsia* 2001; 42(10): 1288-1307
240. McLachlan RS. Vagus nerve stimulation in epilepsy. En: Lüders HO y Comair YG (Eds.). *Epilepsy Surgery*. 2nd Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2001. pp.813- 819
241. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *Br Med J* 1993;306:1374-1378
242. Meencke H-J, Veith G. *Migration Disturbances in Epilepsy*. Amsterdam: Elsevier; 1992:31–40
243. Meldrum BS, Bruton CJ. Epilepsy. En: Adams JH, Duchen LW, editors. *Greenfield's Neuropathology*; Arnold; London; 1992; pp: 1246-1283
244. Mello LEAM, Cavalheiro EA, Tan AM, Pretorius JK, Babb TL, Finch DM. Granule cell dispersion in relation to mossy fiber sprouting, hippocampal cell loss, silent period and seizure frequency in the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1992;9:51–60



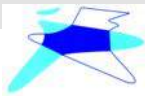
245. Menéndez de la Prida L, García de Sola R, Pozo MA. Aspectos neurofisiológicos in vivo e in vitro de la epilepsia. *Rev Neurol Suppl* 2001; 30-37
246. Milner B. Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin Neurosurg* 1972;19:421
247. Milner B. Psychological aspects of focal epilepsy and its neurosurgical management. *Adv Neurol* 1975;8:299-321
248. Mitchell WG, Greenwood RS, Messenheimer JA. Cyclic vomiting as the major symptom of simple partial seizures. *Arch Neurol* 1983;40:251-252
249. Morante-Redolat JM, Gorostidi-Pagola A, Piquer-Sirerol S, Saenz A, Poza JJ, Galan J, Gesk S, Sarafidou T, Mautner VF, Binelli S, Staub E, Hinzmann B, French L, Prud'homme JF, Passarelli D, Scannapieco P, Tassinari CA, Avanzini G, Marti-Masso JF, Kluwe L, Deloukas P, Moschonas NK, Michelucci R, Siebert R, Nobile C, Perez-Tur J, Lopez de Munain A. Mutations in the LGI1/Epitempin gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Hum Mol Genet* 2002;11:1119-28
250. Morrell F. Secondary epileptogenesis in man. *Arch Neurol* 1985; 42:318-355
251. Moshe SL, Ludvig N. Kindling. En : Pedley TA, Meldrum BS (eds). *Recent advances in epilepsy*. Churchill Livingstone, New York, 1988, pp21-44
252. Moshe SL, Shinnar S. Early intervention. En: Engel J Jr (ed.) : *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 2nd ed. New York. Raven Press, 1993, pp123-132
253. Muller RA, Behen ME, Muzik O, Rothermel RD, Downey RA, Mangner TJ, Chugani HT. Task-related activations in heterotopic brain malformations: a PET study. *Neuroreport* 1998; 9:2527-2533



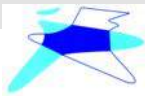
254. Murphy MJ. Long-term follow-up of seizures associated with arteriovenous malformations: results of therapy. *Arch Neurol* 1985; 42:477-482
255. Nashef L, Fish DR, Garner S. Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. *Epilepsia* 1995 A; 36: 1187-1193,
256. Nashef L, Fish DR, Sander JW, Shorvon SD. Incidence of sudden unexplained death in an adult outpatient cohort with epilepsy at a tertiary referral center. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 B; 58:462-464
257. National Institutes of Health Consensus Conference. Surgery for epilepsy. *JAMA* 1990;264:729-733
258. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Reutens DC, McKay WJ, Bladin PF. Dystonia, clinical lateralization, and regional blood flow changes in temporal lobe seizures. *Neurology* 1992 A;42:371-377
259. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Rowe CC, McKay WJ, Bladin PF. Postictal switch in blood flow distribution and human temporal lobe seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 B;55:891-894
260. 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;59:26-30
261. NIH Consens. Dev. Conf. Surgery for Epilepsy. Consensus Statement 1990. Mar19-21. Vol. 8 (2)
262. Norman MG. Malformations of the brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996; 55(2):133-43



263. Novelly RA, Augustine EA, Mattson RH, Glaser GH, Williamson PD, Spencer SS. Selective memory improvement and impairment following temporal lobectomy for epilepsy. *Ann Neurol* 1984;15:64–67
264. 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;50:445-454
265. Ochs R, Gloor P, Quesney F, Ives J, Olivier A. Does head-turning during a seizure have a lateralizing or localizing significance? *Neurology* 1984;34:884–890
266. Oestreich LJ, Berg MJ, Bachmann DL, Burchfiel J, Erba G. Ictal contralateral paresis in complex partial seizures. *Epilepsia* 1995;36:671–675
267. Ojeman GA, Dodrill CB. Verbal memory deficits after left temporal lobectomy for epilepsy: mechanism and intraoperative prediction. *J Neurosurg* 1985; 62: 101-107
268. Ojeman GA, Engel JJr. Acute and Chronic Intracranial Recording and Stimulation. En: Engel JJr (Ed.). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. Raven Press; New York; 1987; pp: 263-334
269. Ojeman GA. Different approaches to resective epilepsy surgery: “standard” and “tailored”. *Epilepsy Res* 1992; 5:169-174
270. Ojeman GA. Individual variability in cortical localization of language. *J Neurosurg* 1979; 50:164-169
271. Ojeman GA. Intraoperative tailoring of temporal lobe resections. En: Engel JJr (Ed.). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. Raven Press. New York. 1993 pp. 481-488



272. Ojeman GA. Surgical therapy for medically intractable epilepsy. *J Neurosurg* 1987; 66:489-499
273. Ojeman GA. Surgical treatment of epilepsy. En: *Neurosurgery*. Wilkins RH y Renschangary SS (Eds.). McGraw-Hill. New York. 1985. pp 2517-2527
274. Ojeman GA. Temporal lobectomy tailored to electrocorticography and functional mapping. En: Spencer SS y Spencer DD (Eds.). *Surgery for Epilepsy. Contemporary Issues in Neurological Surgery*. Blackwell Scientific Publ. Boston; 1991; pp:137-147
275. Ojemann LM, Dodrill CB. Natural history of drug-resistant seizures: clinical aspects. *Epilepsy Res Suppl* 1992; 5:13-17
276. Okada R, Moshe SL, Albala BJ. Infantile status epilepticus and future seizure susceptibility in the rat. *Dev Brain Res* 1984;15:177-183
277. Olivier A. Risk and benefit in the surgery of epilepsy: complications and positive results on seizures tendency and intellectual function. *Acta Neurol Scand Suppl* 1988;117:114-121
278. Olivier A. Surgery of Epilepsy: Overall Procedure. En: *Neurosurgical Aspects of Epilepsy*. Apuzzo MLJ (Ed.). Neurosurgical Topics. AANS. Park Ridge, Illinois; 1991; pp:117-148
279. Ounsted C, Lindsay J. The long-term outcome of temporal lobe epilepsy in childhood. En: Reynolds EH, Trimble MR, eds. *Epilepsy and Psychiatry*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1981:185-215
280. Pacia SV, Ebersole JS. Intracranial EEG substrates of scalp ictal patterns from temporal lobe foci. *Epilepsia* 1997;38:642-54



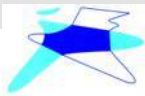
281. Paillas JE, Gastaut H, Sedan R, Bureau M. Long-term results of conventional surgical treatment for epilepsy: delayed recurrence after a period of 10 years. *Surg Neurol* 1963; 20: 189-193
282. Palmini A, Andermann E, Andermann F. Prenatal events and genetic factors in epileptic patients with neuronal migration disorders. *Epilepsia* 1994; 35:965-973
283. Palmini A, Gloor P. The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study. *Neurology* 1992; 42:801-808
284. Panayiotopoulos CP. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms. A 15-year prospective study. *Ann Neurol* 1989;26:51-56
285. Pastor J, Sola RG. Biophysical foundations of magnetoencephalography. *Rev Neurol* 2002; 1-15;34(9):843-50.
286. Pastor-Gomez J, Pulido-Rivas P, Sola RG. Review of the literature on the value of magnetoencephalography in epilepsy. *Rev Neurol* 2003 Nov 16-30; 37(10): 951-61
287. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little, Brown and Co. Boston. 1954
288. Penfield W, Mathieson G. Memory: autopsy findings and comments on the role of the hippocampus in experiential recall. *Arch Neurol* 1974; 31:145-154
289. Penfield W, Milner B. Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *Arch Neurol Psychiatry* 1958, 79:475-497
290. Penfield W, Paine K. Results of surgical therapy for focal epileptic seizures. *Can Med Assoc J* 1955; 73:515-530



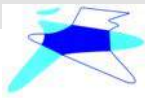
291. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl.2):40-43
292. Powell G, Polkey C, McMillian T. The new Maudsley series of temporal lobectomy. I. Short-term cognitive effects. *Br J Clin Psychol* 1985;24:109–124
293. Poza JJ, Saenz A, Martinez-Gil A, Cheron N, Cobo AM, Urtasun M, Marti-Masso JF, Grid D, Beckmann JS, Prud'homme JF, Lopez de Munain A. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical and genetic study of a large Basque pedigree linked to chromosome 10q. *Ann Neurol* 1999;45:182-8
294. Privitera MD, Morris GL, Gilliam F. Postictal language assessment and lateralization of complex partial seizures. *Ann Neurol* 1991;30:391–396
295. Pulido P, García de Sola R. Localización anatómico-funcional en la corteza cerebral. Aplicación de un sistema de integración de imágenes como guía para la resección de lesiones cerebrales corticales. *Rev Neurol Supl* 1996; 1:S5-S61
296. Pulido P, García de Sola R. Neuroimagen en la cirugía de la epilepsia. En : Villarejo F (ed.) *Tratamiento de la epilepsia*. Diaz de Santos, Madrid, 1998, pp: 233-266
297. Purpura DP, Penry JK, Walter RD, eds. *Neurosurgical management of the epilepsies*. Advances in Neurology. Vol. 8. New York: Raven Press; 1975
298. Quesney LF. Clinical and EEG features of complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia* 1986;27(Suppl 2):527–545
299. Ramamurthi B, Ravi R, Ramachandran V. Convulsions with meningiomas : Incidence and significance. *Surg Neurol* 1980; 14 : 415-420



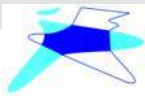
300. Rasmussen T, Feindel W. Temporal lobectomy with amygdalectomy and minimal hippocampal resection: review of 100 cases. *Can J Neurol Sci* 1991 A; 18:601-602
301. Rasmussen T, Feindel W. Temporal lobectomy: review of 100 cases with major hippocampectomy. *Can J Neurol Sci* 1991 B; 18:601-602
302. Rausch R, Crandall PH. Psychological status related to surgical control of temporal lobe seizures. *Epilepsia* 1982;23:191-202
303. Rausch R, Silfvenius H, Wieser H-G, Dodrill CB, Meador KJ, Jones-Gotman M. Intra-arterial amobarbital procedures. En: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1993:341-357
304. Reiner O, Carozzo R, Shen Y, Wehnert M, Faustinella F, Dobyns WB, Caskey CT, Ledbetter DH. Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein beta-subunit-like repeats. *Nature* 1993; Aug 19;364(6439):717-21
305. Risinger MW, Engel J Jr, Van Ness PC, Henry TR, Crandall PH. Ictal localization of temporal lobe seizures with scalp/sphenoidal recordings. *Neurology* 1989;39:1288-1293
306. Robillard A, Saint-Hilaire JM, Mercier M, Bouvier G. The lateralizing and localizing value of aversion in epileptic seizures. *Neurology* 1983;33:1241-1242
307. Rossi GF, Colicchio G, Serrati M. Resection surgery for partial epilepsy. Relation of surgical outcome with some aspects of the epileptogenic process and surgical approach. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 130: 101-110
308. Russell, Rubinstein. *Pathology of tumours of the nervous system*, Arnold, London, 1989



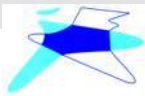
309. Sadler RM, Blume WR. Significance of bisynchronous spike-waves in patients with temporal lobe spikes. *Epilepsia* 1989;30:143–146
310. Salanova V, Quesney LF, Rasmussen T. Reevaluation of surgical failures and the role of reoperation in 39 patients with frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 70-80
311. Sander JW. The problem of the drug –resistant epilepsies. *Novartis Found Symp* 2002; 243:4-12
312. Santos NF, Sousa SC, Kobayashi E, Torres FR, Sardinha JA, Cendes F, Lopes-Cendes I. Clinical and genetic heterogeneity in familial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:136
313. Sass KJ, Spencer DD, Westerveld M, Novelty RA, Lencz T. Verbal memory impairment correlates with hippocampal pyramidal cell density. *Neurology* 1990; 40: 1694-1697
314. Sass KJ, Westerveld M, Buchanan CP, Spencer SS, Kim JH y Spencer DD. Degree of hippocampal neuron loss determines severity of verbal memory decrease after left anteromesiotemporal lobectomy. *Epilepsia* 1994; 35:1179-1186
315. Savic I, Persson A, Roland P, Pauli S, Sedvall G, Widen L. In vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. *Lancet* 1988;8616:863–866
316. Saygi S, Spencer SS, Scheyer R, Katz A, Mattson R, Spencer DD. Differentiation of temporal lobe ictal behavior associated with hippocampal sclerosis and tumors of temporal lobe. *Epilepsia* 1994;35:737–742
317. Saykin AJ, Robinson LJ, Stafiniak P, Kester DB, Gur RC, O'Connor MJ, Sperling MR. Neuropsychological changes after anterior temporal



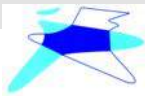
- lobectomy: acute effects on memory, language and music. En: Bennett TL, ed. The Neuropsychology of Epilepsy. New York: Plenum Press; 1992:263–290
318. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, Andermann F, Desbiens R, Keene D, Cendes F. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995;118:61-73.
319. Schmidt D, Einicke I, Haenel F. The influence of seizure type on the efficacy of plasma concentrations of phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine. *Arch Neurol* 1986;43:263–265
320. Schwartz T, Bazil CW, Walczak TS. The predictive value of intraoperative electrocorticography in resections for limbic epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. *Neurosurgery* 1997, 40: 302-311
321. Schwartz T, Spencer DD. Strategies for reoperation after comprehensive epilepsy surgery. *J Neurosurg* 2001; 95: 615-623
322. Seidman-Ripley JG, Bound VK, Andermann F, Olivier A, Gloor P, Feindel WH. Psychosocial consequences of post-operative seizure relief. *Epilepsia* 1993;34:248-254
323. Selwa LM, Berent S, Giordani B, Henry TR, Buchtel HA, Ross DA. Serial cognitive testing in temporal lobe epilepsy: longitudinal changes with medical and surgical therapies. *Epilepsia* 1994;35:743–749
324. Silbergeld DL, Ojeman GA, eds. *Epilepsy surgery*. Neurosurg Clin North Am 1993
325. Silver JM, Rawlings CE 3rd, Rossitch E Jr, Zeidman SM, Friedman AH. Ganglioglioma : A clinical study with long-term follow-up. *Surg Neurol* 1991; 35 :261-266



326. Simard JM, García-Bengochea F, Ballinger W Jr, Mickle JP, Quisling RG. Cavernous angioma : a review of 126 collected and 12 new clinical cases. *Neurosurgery* 1986; 18 :162-172
327. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: human epilepsy. *Novartis Found Symp* 2002 A;243:167-74
328. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002 B; 125:22-31
329. Sisodiya SM, Lin WR, Squier MV, Thom M. Multidrug-resistance protein 1 in focal cortical dysplasia. *Lancet* 2001; 6; 357:42-3
330. So EL. Integration of EEG, MRI, and SPECT in localizing the seizure focus for epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 3:S48-54
331. So EL. Role of neuroimaging in the management of seizure disorders. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(11):1251-64
332. 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 A;25:423-431
333. So N, Olivier A, Andermann F, Gloor P, Quesney LF. Results of surgical treatments in patients with bitemporal epileptiform abnormalities. *Ann Neurol* 1989 B;25:432-439
334. Soffiatti R, Chio A, Giordana MR, Vasario E, Schiffer D. Prognostic factors in well-differentiated cerebral astrocytomas in adults. *Neurosurgery* 1989; 24 :686-692



335. Sommer W. Erkrankung des Ammonsorns als aetiologisches Moment der Epilepsie. Arch Psychiatr Nervenkr 1880;10:631-675
336. Spampinato J, Escayg A, Meisler MH, Goldin AL. Generalized epilepsy with febrile seizures plus type 2 mutation W1204R alters voltage-dependent gating of Na(v)1.1 sodium channels. Neuroscience 2003;116:37-48
337. Spencer DD, Ojeman GA. Overview of therapeutic procedures. En: Engel J Jr (ed.): Surgical Treatment of the Epilepsies, 2nd ed. New York. Raven Press, 1993, pp455-471
338. Spencer DD, Spencer SS, eds. Surgery for Epilepsy. Boston: Blackwell Scientific; 1991
339. Spencer DD, Spencer SS, Matson RH, Williamson PD. Intracerebral masses in patients with intractable partial epilepsy. Neurology 1984; 34:432-436
340. Spencer DD. Technical controversies. En: Engel J Jr (ed.): Surgical Treatment of the Epilepsies, 2nd ed. New York. Raven Press, 1993, pp.583-586
341. Spencer SS. Depth electroencephalography in selection of refractory epilepsy for surgery. Ann Neurol 1981; 9:207-14
342. Spencer SS. Long-term outcome after epilepsy surgery. Epilepsia 1996; 37: 807-813
343. Spencer SS. Substrates of localization-related epilepsies: Biologic implications of localizing findings in humans. Epilepsia 1998; 39(2):114-123
344. Sperling M, Cahan LD, Brown JW. Relief of seizures from a predominantly posterior temporal tumor with anterior temporal lobectomy. Epilepsia 1989 B; 30:559-563



345. Sperling M, Wilson G, Engel J, Babb TL, Phelps M, Bradley W. MRI in intractable epilepsy : correlative studies. *Ann Neurol* 1986; 20 :57-62
346. Sperling MR, Lieb JP, Engel J Jr, Crandall PH. Prognostic significance of independent auras in temporal lobe seizures. *Epilepsia* 1989 A;30:322–331
347. Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, Plummer C. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *JAMA* 1996;276:470–475
348. Sperling MR, O'Connor MJ. Auras and subclinical seizures: characteristics and prognostic significance. *Ann Neurol* 1990;28:320–328
349. Sperling MR, Saykin AJ, Roberts FD, French JA, O'Connor MJ. Occupational outcome after temporal lobectomy for refractory epilepsy. *Neurology* 1995;45:970-977
350. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, Scheffer IE, Berkovic SF. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995;11:201-3
351. Stevens JR, Philips I, Freed WJ, Poltorak M. Cerebral transplants for seizures: preliminary results. *Epilepsia* 1988; 29:731-737
352. Sussman NM, Jackel RA, Kaplan LR, Harner RN. Bicycling movements as a manifestation of complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia* 1989;30:527–531
353. Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol* 1989;26:321–330



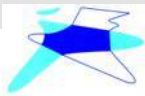
354. Sutula T, He XX, Cavazos J, Scott G. Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. *Science* 1988; 239:1147–1150
355. Talairach J, Bancaud J, Szikla G, Bonis A, Geier S, Vedrenne C. Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie. Méthodologie stéréotaxique et résultats thérapeutiques. *Neurochirurgie* 1974; 20 Suppl.1.
356. Talairach J, Bancaud J. Stereotactic approach to epilepsy: Methodology of anatomico-functional stereotaxic investigations. *Progr Neurol Surg* 1973; 5:297-354
357. Talairach J, Szikla G, Tournoux P. Atlas d'Anatomie Stéréotaxique du Téleencéphale. Paris. Masson et Cie. 1967
358. Talairach J, Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York; 1988
359. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JAN, Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34:369–387
360. Taylor DC, Falconer MA. Clinical, socio-economic, and psychological changes after temporal lobectomy for epilepsy. *Br J Psychiatry* 1968; 114:1247-1261
361. Temkin O. The Falling Sickness: a History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1945
362. Theodore W, ed. Surgical treatment of epilepsy. *Epilepsy Res* 1992 (suppl 5)



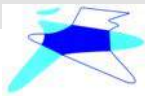
363. Theodore WH, Porter RJ, Penry JK. Complex partial seizures: clinical characteristics and differential diagnosis. *Neurology* 1983;33:1115–1121
364. Thorbecke R, Koch-Stoecker S, Nieman H. What is the influence of preoperative patient evaluations and psychiatric diagnosis on postoperative emotional status and quality of life? *Epilepsia* 1993;34(Suppl 2):191
365. Treiman DM. Genetics of the partial epilepsies. En: Beck-Mannagetta G, Anderson VE, Doose H, Janz D, eds. *Genetics of the epilepsies*. Berlin: Springer-Verlag, 1989; pp: 73–82
366. Trevathan E, Yeargin-Allsop M, Murphy C, Ding G. Epilepsy among children with mental retardation. *Ann Neurol* 1988;24:321
367. Trimble M. *The Psychoses of Epilepsy*. New York: Raven Press; 1991
368. Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk HE, eds. *Paediatric Epilepsy Syndromes and Their Surgical Treatment*. London: John Libbey; 1997:924
369. Van Buren JM, Ajmone-Marsan C, Mutsuga N, Sadowsky D. Surgery of temporal lobe epilepsy. En: Purpura DP, Penry JK, Walter RD (Eds.). *Neurological management of the epilepsies*. *Advances in Neurology* Vol. 8. New York. Raven Press. 1975. pp.155-196
370. Van Buren JM. The abdominal aura: a study of abdominal sensations occurring in epilepsy and produced by depth stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1963;15:1–19
371. Van Ness PC, Awad IA, Lüders HO, Hahn JF. The relationship of epileptogenic zone resection, lesion resection and outcome in 27 cases with neocortical epilepsy. *Ann Neurol* 1990; 28 :263



372. Van Ness PC. Surgical outcome for neocortical (extrahippocampal) focal epilepsy. En : Lüders HO (ed.). *Epilepsy Surgery*. Raven Press. New York, 1992, pp.613-624
373. Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Fanghanel G. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report. *Epilepsia* 1987; 28:421-430
374. Vercueil L, Benazzouz A, Deransart C. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions. *Epilepsy Res* 1998; 31:39-46
375. Vickeroff JI, Benson F, Grafton ST, Engel J, Mazziotta JC. Depression in complex partial seizures: electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Arch Neurol* 1994;51:155-163
376. Vickrey BG, Hays RD, Engel J, Spritzer K, Rogers WH, Rausch R, Graber J, Brook RH. Outcome assessment for epilepsy surgery: the impact of measuring health-related quality of life. *Ann Neurol* 1995 B;36:158-166
377. Vickrey BG, Hays RD, Graber J, Rausch R, Engel J Jr, Brook RH. A health-related quality of life instrument for patients evaluated for epilepsy surgery. *Med Care* 1992;30:299-319
378. Vickrey BG, Hays RD, Hermann BP, Bladin PF, Batzel LW. Outcomes with respect to quality of life. In: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993:623-635
379. 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 A;346:1445-1449



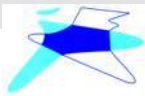
380. Vinters HV, Armstrong DL, Babb THL. The neuropathology of human symptomatic epilepsy. En: Engel J Jr (ed.): Surgical Treatment of the Epilepsies, 2nd ed. New York. Raven Press, 1993; pp: 593-608
381. Walczak TS, Radtke RA, McNamara JO, Lewis DV, Luther JS, Thompson E, Wilson WP, Friedman AH, Nashold BS. Anterior temporal lobectomy for complex partial seizures: evaluation, results, and long-term follow-up in 100 cases. *Neurology* 1990;40:413-418
382. Walczak TS. Neocortical temporal lobe epilepsy: characterizing the syndrome. *Epilepsia* 1995;36:633-635
383. Walker AE. General principles of stereotaxic surgery for epilepsy. En: Stereotaxy of the Human Brain. Schaltenbrand G y Walker AE (Eds.). Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 1982. pp. 645-652
384. Wallace RH, Scheffer IE, Parasivam G, Barnett S, Wallace GB, Sutherland GR, Berkovic SF, Mulley JC. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology* 2002;58:1426-9
385. Ward N, Evanson J, Cockerell OC. Idiopathic familial temporal lobe epilepsy with febrile convulsions. *Seizure* 2002;11:16-9
386. Weber JP, Silvergeld DL, Winn HR. Surgical resection of epileptogenic cortex associated with structural lesions. En : *Neurosurgery Clinics of North America* 4, 1993; 2:327-336
387. 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. *New England Journal of Medicine* 2001; 5:311-318



388. Wiebe S, Gafni A, Blume WT, Girvin JP. An economic evaluation of surgery for temporal lobe epilepsy. *J Epilepsy* 1995;8:227–235
389. Wieser HG, Elger CE, eds. *Presurgical Evaluation of Epileptics: Basics, Techniques, Implications*. Berlin: Springer-Verlag; 1987
390. 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
391. Wieser HG, Engel J Jr, Williamson PD, Babb TL, Gloor P. Surgically remediable temporal lobe syndromes. En: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1993; 49–63
392. Wieser HG, Williamson PD. Ictal semiology. En: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1993; 161–172
393. Wieser HG. *Electroclinical Features of the Psychomotor Seizure: a Stereoelectroencephalographic Study of Ictal Symptoms and Chronographic Seizure Patterns Including Clinical Effects of Intracerebral Stimulation*. London: Butterworth; 1983
394. Wieser HG. Psychomotor seizures of hippocampal-amygdalar origin. En: Pedley TA, Meldrum BS, eds. *Recent Advances in Epilepsy*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986 A:57–79
395. Wieser HG. Selective Amygdalohippocampectomy: Indications, Investigative Technique and Results. En: *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Vol.13. Symon L, Brihaye J, Guidetti B (Eds.). Springer-Verlag. Wien. 1986 B. pp.39-134



396. Williams KL, Roth DL, Kuzniecky R, Faught E, Morawetz R. Psychosocial outcome following temporal lobe surgery. *J Epilepsy* 1994;7:144-151
397. Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, Spencer DD, Mattson RH. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results and pathology. *Ann Neurol* 1993; 34:781-787
398. Williamson PD, Spencer DD, Spencer SS, Novelly RA, Mattson RH. Complex partial seizures of frontal lobe origin. *Ann Neurol* 1985; 18:497-504
399. Williamson PD. Frontal lobe epilepsy: some clinical characteristics. En: Jasper HH, Riggio S, Goldman-Rakic PS, eds. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Frontal Lobe*. New York: Raven Press; 1995: 127-152
400. Williamson PD. Intensive monitoring of complex partial seizures: diagnosis and subclassification. En: Gummit RJ, ed. *Intensive Neurodiagnostic Monitoring*. New York: Raven Press; 1986: 69-84
401. Willie E, Lüders H, Morris HH, Lesser RP, Dinner DS, Hahn J, Estes ML, Rothner AD, Erenberg G, Cruse R, Friedman D. Clinical outcome after complete or partial cortical resection for intractable epilepsy. *Neurology* 1987; 37:1637-1641
402. Winawer MR, Martinelli Boneschi F, Barker-Cummings C, Lee JH, Liu J, Mekios C, Gilliam TC, Pedley TA, Hauser WA, Ottman R. Four new families with autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: clinical description and linkage to chromosome 10q24. *Epilepsia* 2002; 43:60-7



403. Winawer MR, Ottman R, Hauser WA, Pedley TA. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: defining the phenotype. *Neurology* 2000; 54:2173-6
404. Wingkun EC, Awad IA, Lüders H, Awad CA. Natural history of recurrent seizures after resective surgery for epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32 (6): 851-856
405. Wyler A, Hermann BK, Richey E. Results of reoperation for failed epilepsy surgery. *J Neurosurg* 1989, 71:815-819
406. Wyler AR, Hermann BP, eds. *The Surgical Management of Epilepsy*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1994
407. Wyllie E, Comair Y, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggieri P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol* 1998; 44: 740-748
408. Wyllie E, Lüders H, Morris HH. The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology* 1986; 36:606-611
409. Yamamoto YL, Ochs R, Gloor P, Ammann W, Meyer E, Evans AC, Cooke B, Sako K, Gotman J, Feindel WH, Diksic M, Thompson CJ, Robitaille Y. Patterns of rCBF and focal energy metabolic changes in relation to electroencephalographic abnormality in the interictal phase of partial epilepsy. En: Baldy-Moulinier M, Ingvar D-H, Meldrum BS, eds. *Cerebral Blood Flow, Metabolism and Epilepsy*. London: John Libbey; 1983:51-62 (Current Problems in Epilepsy; vol 1)
410. Yasargil MG, Teddy PJ, Roth P. Selective Amigdalo-Hippocampectomy. *Operative Anatomy and Surgical Technique*. En: *Advances and*



- Technical Standards in Neurosurgery. Vol.12. Symon L, Brihaye J, Guidetti B (Eds.). Springer-Verlag. Wien. 1985. pp.93-124
411. Yen DJ, Su MS, Yiu CH, Shih YH, Kwan SY, Tsai CP, Lin YY. Ictal speech manifestations in temporal lobe epilepsy: a video-EEG study. *Epilepsia*. 1996;37(1):45-9
412. Zarranz JJ. Epilepsias. En: Farreras, Rothman; *Medicina Interna*; 14ª edición, 2000 Ediciones Harcourt

