

Contribución diferencial de los estudios preoperatorios al diagnóstico en la cirugía de la epilepsia temporal

Jesús Pastor, Guillermo J. Ortega, Iván Herrera-Peco, Marta Navas-García, Eduardo G. Navarrete, Concepción Alonso-Cerezo, Paloma Pulido-Rivas, Rafael G. Sola

Introducción. Es preciso conocer el grado de confianza de las pruebas preoperatorias en epilepsia del lóbulo temporal (ELT).

Objetivo. Analizar la importancia relativa de diferentes pruebas preoperatorias –videoelectroencefalograma (vEEG), electroencefalograma (EEG), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y resonancia magnética (RM)–, el grado de concordancia entre ellas y desarrollar un modelo probabilístico bayesiano para el diagnóstico.

Pacientes y métodos. Se ha estudiado a 73 pacientes intervenidos de ELT, con un seguimiento postoperatorio mínimo de dos años. Para analizar la capacidad localizadora, se utilizan únicamente pacientes con un grado I de Engel durante todo el tiempo de seguimiento ($n = 60$).

Resultados. Los porcentajes de los grados I, II, III y IV de Engel a los dos años fueron del 87,7, 8,2, 3,0 y 0%, respectivamente. La concordancia preoperatoria fue < 50% para tres pruebas y del 33% para las cuatro. Se encontraron estudios de RM normales en el 33,3% de los casos. Según el índice de localización, el orden es vEEG > RM > SPECT > EEG. La probabilidad condicional de obtener un grado I de Engel por prueba es: vEEG (0,950) > EEG (0,719) > SPECT (0,717) > RM (0,683). Para más de dos pruebas, la probabilidad condicional es $\leq 0,587$ (vEEG + RM). La probabilidad de obtener un grado I de Engel *a priori* es vEEG (0,983) > RM (0,414) > EEG (0,285) > SPECT (0,209). El modelo bayesiano resulta ser muy sólido.

Conclusiones. No siempre hay un alto grado de concordancia entre las pruebas, a pesar de lo cual puede obtenerse un buen resultado funcional. La prueba más eficaz es el vEEG.

Palabras clave. Electrodo de foramen oval. Resonancia magnética no lesional. Teorema de Bayes. Videoelectroencefalograma.

Introducción

La cirugía de la epilepsia es una opción terapéutica válida para numerosos pacientes con epilepsia farmacorresistente, en especial para aquellos aquejados de epilepsia del lóbulo temporal (ELT). De hecho, existen estudios que muestran la superioridad del tratamiento quirúrgico sobre el farmacológico en determinado tipo de pacientes [1,2]. En la actualidad, el grado de éxito terapéutico del tratamiento quirúrgico está entre el 60-90% [3,4], considerando como éxito la permanencia de los pacientes en los grados I o II de la escala de Engel [5]. Esto supone, en el peor de los casos, la presencia de crisis ocasionales.

Existen, sin embargo, numerosos debates en torno a la cirugía de la epilepsia. Entre ellos podemos encontrar desde el tipo de paciente al que se debe intervenir hasta el manejo de la medicación o la contribución de las diferentes pruebas preoperatorias [6-9]. En la mayoría de las unidades de cirugía de la epilepsia son habituales los estudios neurofisiológicos como el electroencefalograma (EEG) y el

videoelectroencefalograma (vEEG), junto con pruebas de imagen como la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Estas pruebas admiten diversas variantes. Además, existen otras pruebas como la magnetoencefalografía o aquellas que no pretenden identificar la región epileptógena, sino estudiar la región lesiva, como pueden ser la exploración neurológica, psiquiátrica o neuropsicológica.

La inmensa mayoría de los autores se muestra de acuerdo en afirmar que el mejor pronóstico para los pacientes a los que se va a intervenir tiene lugar cuando todas o la mayoría de las pruebas preoperatorias coinciden [10-12]. Posiblemente ningún autor discrepe de esta afirmación. El problema, sin embargo, comienza cuando los pacientes evaluados presentan pruebas discordantes o carecen de estudios de neuroimagen con capacidad localizadora. Recientemente, se ha publicado un estudio en que, a pesar de indicar el tratamiento quirúrgico en casos seleccionados en los que no había ninguna informa-

Servicio de Neurofisiología Clínica (J. Pastor); Servicio de Neurocirugía (G.J. Ortega, I. Herrera-Peco, M. Navas-García, E.G. Navarrete, P. Pulido-Rivas, R.G. Sola); Servicio de Análisis Clínicos (C. Alonso-Cerezo); Hospital Universitario La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (J. Pastor, G.J. Ortega, C. Alonso-Cerezo, P. Pulido-Rivas, R.G. Sola). Facultad de Medicina; Universidad San Pablo-CEU (J. Pastor, I. Herrera-Peco). Servicio de Neurocirugía; Hospital Universitario Montepíncipe (E.G. Navarrete, P. Pulido-Rivas, R.G. Sola). Facultad de Medicina; Universidad Autónoma de Madrid (R.G. Sola). Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Jesús Pastor Gómez. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario La Princesa. Diego de León, 62. E-28006 Madrid.

Fax:

+34 914 013 582.

E-mail:

jpastor.hlpr@salud.madrid.org

Financiación:

Proyecto PS09/02116 del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad, y Convocatoria de ayudas internas para la investigación, Universidad San Pablo-CEU, USP-PPC10/09.

Aceptado tras revisión externa:

16.07.10.

Cómo citar este artículo:

Pastor J, Ortega GJ, Herrera-Peco I, Navas-García M, Navarrete EG, Alonso-Cerezo C, et al. Contribución diferencial de los estudios preoperatorios al diagnóstico en la cirugía de la epilepsia temporal. Rev Neurol 2010; 51: 393-402.

© 2010 Revista de Neurología

Tabla I. Características demográficas de la muestra estudiada.

Sexo	n	Edad (años)	Historia de epilepsia (años)	Frecuencia de las crisis		
				Diaria	Semanal	Mensual
Hombres	40	45,0 ± 1,6	41,0 ± 1,80	27,5%	60,0%	12,5%
Mujeres	33	36,0 ± 2,0	26,1 ± 11,4	30,3%	63,6%	6,1%

ción en pruebas de neuroimagen, lo cierto es que los resultados funcionales postoperatorios eran claramente peores que los obtenidos en pacientes con lesión en la RM [13]. Sin embargo, nuestros propios resultados apoyan decididamente la posibilidad de intervenir a pacientes sin alteraciones significativas en las pruebas de imagen o con resultados de diferentes pruebas claramente discordantes [4,14].

Tanto la definición del tipo de paciente como la contribución relativa de las diferentes pruebas preoperatorias están sesgadas por contenidos extracientíficos. En nuestra opinión, sólo los resultados funcionales de los pacientes, junto con análisis como la calidad de vida o consideraciones socioeconómicas, deberían marcar cuál es la mejor pauta diagnóstica y a qué tipo de pacientes puede aplicarse.

No todos los aspectos de la cirugía de la epilepsia son fácilmente medibles. Sin embargo, la contribución relativa de los diferentes estudios preoperatorios no está entre estas variables difíciles de medir. Afortunadamente, en cirugía, los resultados de nuestros actos son fácilmente contrastables, por ejemplo, midiendo el estado funcional del paciente según la escala de Engel. La definición de zona epileptógena (ZE) es una definición operacional, de modo que se considera así a aquella región cuya escisión o desconexión permite al paciente quedar libre de crisis [15]. De este modo, es razonable concluir que en aquellos pacientes que permanezcan en un grado I durante un período significativo, se habrá eliminado la ZE. Por lo tanto, el grupo de pacientes en un grado I nos permite hacer afirmaciones categóricas acerca del grado de acierto en el diagnóstico preoperatorio de las diferentes pruebas.

En este trabajo pretendemos, en primer lugar, analizar la importancia relativa de las diferentes pruebas preoperatorias utilizadas sistemáticamente en nuestra unidad. En particular, se quiere comprobar si es necesario un alto grado de concordancia preoperatoria para obtener un buen resultado postoperatorio. Para ello se ha seleccionado un grupo de pacientes que ha permanecido desde la inter-

vención libre de crisis. En segundo lugar, se desarrollará un modelo probabilístico bayesiano para el diagnóstico de ELT.

Pacientes y métodos

Muestra

Para este trabajo se ha estudiado un grupo de 73 pacientes consecutivos (40 hombres y 33 mujeres), intervenidos por ELT entre julio del 2001 y julio del 2005 en la Unidad de Cirugía de la Epilepsia (UCE) del Hospital Universitario de La Princesa y con un seguimiento mínimo de dos años tras la intervención. Las características demográficas de la muestra se indican en la tabla I. Se estudió a todos los pacientes según el protocolo habitual de la UCE del Hospital Universitario de La Princesa [3,4]. Todos los protocolos usados en esta investigación han sido aprobados por el Comité Ético del Hospital Universitario de La Princesa, y el consentimiento informado se presentó y fue firmado por todos los pacientes.

Se evaluó a los pacientes prequirúrgicamente mediante un EEG de superficie, una SPECT interictal usando ^{99m}Tc-HMPAO, una RM de 1,5 T con secuencias específicas para epilepsia y un vEEG de 19 electrodos según el sistema internacional 10-20. Además, en un porcentaje importante de casos se utilizaron electrodos de foramen oval (EFO) de seis contactos (AD-Tech[®], Racine, EE. UU.), insertados bilateralmente bajo anestesia general y control fluoroscópico [14,16].

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de la utilidad de cada prueba preoperatoria se ha seleccionado únicamente a aquellos pacientes que hayan permanecido libres de crisis al menos dos años consecutivos tras la intervención (Engel I). De este modo, podemos estar seguros de que el diagnóstico fue correcto.

La capacidad localizadora de las pruebas preoperatorias se determinó mediante el índice de localización [4], que consiste en una media ponderada en la que los diferentes coeficientes de ponderación se asignaron en función del grado de concordancia del estudio y el lóbulo finalmente intervenido. Es decir, se asignó un valor de 3 cuando la capacidad localizadora resultó sublobar (mesial o lateral); de 2 cuando la coincidencia resultó lobar; de 1 cuando la coincidencia fue hemisférica; de 0 cuando el estudio no resultó informativo o de -1 si la localización resultó contralateral.

El análisis global de los resultados posquirúrgicos en distintos períodos de tiempo se llevó a cabo mediante una media ponderada en la que a cada grado en la escala de Engel se le asigna un coeficiente [4]. Este será de 1 para el grado IV, y de 4 para el grado I. De este modo, cuanto mejor resultado global tenga una serie, más se acercará al valor máximo de 4.

Para la determinación de las diferentes probabilidades (véase más abajo), se han definido unos criterios para cada una de las pruebas analizadas. Estos criterios tienen en cuenta si la información obtenida de dicha prueba se puede considerar relevante para identificar la ZE y planificar la cirugía. Básicamente, se considera que las pruebas tienen capacidad localizadora cuando muestran unos coeficientes de 2 o 3 en el índice de localización.

Existen distintas definiciones de probabilidad [17]. En este trabajo, se han considerado como primera aproximación a la probabilidad las frecuencias relativas (f_i), definidas como el cociente entre el número de casos en que una determinada prueba diagnóstica (i) coincide con el lado intervenido (n_i), dividido entre el número total de veces en que se empleó dicha prueba (N_i), es decir,

$$f_i = \frac{n_i}{N_i}; \quad i = v - EEG, EEG, SPECT, RM$$

[Ecuación 1].

La probabilidad (p_i) se define como:

$$p_i = \lim_{N \rightarrow \infty} f_i; \quad i = v - EEG, EEG, SPECT, RM$$

[Ecuación 2].

Es evidente que en la práctica no se puede obtener este límite; sin embargo, desde un punto de vista operacional, podemos asumir que la frecuencia se comporta razonablemente como una probabilidad

cuando se comprueba que esta frecuencia se mantiene acotada al incrementar N .

Para nuestro análisis haremos uso de los siguientes sucesos estadísticos:

- *vEEG*: paciente estudiado mediante vEEG.
- *EEG*: estudiado mediante EEG de superficie.
- *SPECT*: estudiado mediante SPECT interictal.
- *RM*: estudiado mediante RM de 1,5 T.

A partir de estos sucesos, el espacio de la muestra (Ω) queda definido como $vEEG \cup EEG \cup SPECT \cup RM = \Omega$.

- *LOC*: localización correcta para una prueba preoperatoria concreta. En particular, consiste en la obtención de un valor de +3 en el coeficiente de localización para los estudios de vEEG, RM y SPECT y obtención de +2 o +3 para el EEG.

De este modo, la probabilidad de estos sucesos se define mediante la siguiente notación: $p(vEEG)$, que equivale a la probabilidad de que se estudie a un paciente mediante vEEG.

Es importante también definir las probabilidades condicionadas para dos sucesos, por ejemplo, *vEEG* y *LOC*. La probabilidad de que se estudie a un paciente mediante vEEG y tenga un resultado de Engel I viene dado por la expresión [17]:

$$p(vEEG LOC) = p(vEEG)p(LOC/vEEG)$$

[Ecuación 3],

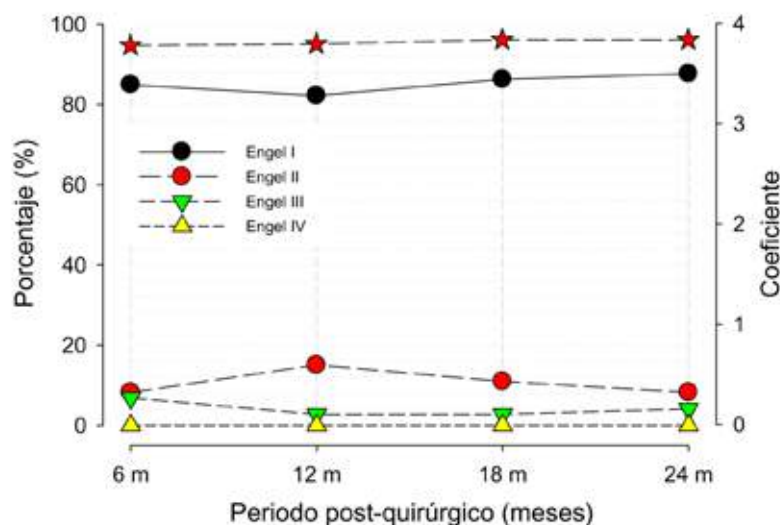
donde $p(LOC/vEEG)$ indica la probabilidad de que ocurra el suceso *LOC*, es decir, obtener una localización correcta, dado que ha ocurrido el suceso primero, es decir, haber sido estudiado mediante vEEG. Por supuesto, para otras pruebas se sustituirán sus valores correspondientes por los del vEEG. En este ejemplo concreto se hallará el cociente de todos los pacientes estudiados mediante vEEG con un resultado positivo (es decir, concordante con la ZE), entre los casos de Engel I, siempre que se tengan en consideración las prevenciones indicadas más arriba acerca de la estabilidad de las frecuencias relativas.

Igualmente pueden calcularse las probabilidades condicionadas para más de dos sucesos. Por ejemplo, la probabilidad de que se den localizaciones correctas en pacientes diagnosticados mediante la concordancia de vEEG y RM se escribirá como:

$$p(vEEG RM LOC) = p(vEEG)p(RM/vEEG)p(LOC/RM vEEG)$$

[Ecuación 4].

Figura 1. Evolución temporal de los resultados funcionales posquirúrgicos en el grupo de pacientes estudiado. El gráfico superior (estrellas) muestra la evolución temporal de la media ponderada del grupo.



Por último, se ha empleado el análisis bayesiano [18] para obtener las probabilidades de las hipótesis condicionadas (obtención de un resultado de Engel I) en función de las evidencias que se conocen, que son las probabilidades condicionadas. Para ello, utilizaremos la siguiente expresión:

$$p(A_k/LOC) = \frac{p(LOC/A_k)p(A_k)}{\sum_{k=1}^4 p(LOC/A_k)p(A_k)}; A_k = vEEG, EEG, SPECT, RM$$

[Ecuación 5].

Aclaremos un poco más qué significa esta probabilidad. Para ello, utilizamos el caso del estudio con vEEG. Para esta prueba, la probabilidad denotada como $p(LOC/vEEG)$ implica la probabilidad de tener un vEEG positivo, es decir, que haya identificado correctamente la ZE. Sin embargo, el teorema de Bayes nos permite conocer la probabilidad siguiente: $p(vEEG/LOC)$, que es la probabilidad de obtener un resultado de Engel I (o, lo que es equivalente, una identificación correcta de la ZE) al hacer un estudio de vEEG.

Los análisis estadísticos, así como el modelo probabilístico, se han realizado mediante el programa comercial MATLAB, v. R2008b.

Resultados

Resultados posquirúrgicos del grupo de pacientes

El estudio de vEEG se llevó a cabo con EFO en 64 de los 73 pacientes. En los nueve pacientes restantes, se realizó únicamente un vEEG con electrodos de superficie. Las complicaciones derivadas de la implantación de EFO [16] consistieron en un cuadro de dolor facial transitorio en un varón de 45 años, resuelto al alta; un episodio de neuralgia del trigémino moderada que precisó medicación de forma crónica, en un varón de 59 años, y un hematoma cerebeloso vermiano en una mujer de 39 años que se resolvió espontáneamente.

Los resultados globales del grupo de pacientes intervenido se muestran en la figura 1. Como se puede observar en dicha figura, el porcentaje de pacientes con un grado I de Engel se mantiene siempre por encima del 80%, y a los dos años fue del 87,7%. En conjunto, los pacientes en un grado I/II de Engel a los dos años suponen el 95,9%. Otro dato de especial relevancia es la ausencia de pacientes con un resultado de Engel IV. A los dos años, la media ponderada del grupo tiene un valor de 3,84, que está muy próximo a 4.

Por tanto, todos los pacientes intervenidos han tenido una mejoría significativa que oscila entre una reducción de más del 75% de sus crisis y la desaparición completa.

También destaca el hecho de que se obtenga una gran estabilidad en la evolución del grupo, de modo que no se ha observado disminución en el porcentaje de pacientes en los grados I/II, aunque sí se han observado variaciones mínimas entre ellos, especialmente entre los 6 y los 18 meses.

Capacidad localizadora de las diferentes pruebas preoperatorias

Con el objeto de eliminar sesgos acerca de la capacidad localizadora de las pruebas empleadas (vEEG, EEG, SPECT y RM), se han escogido únicamente los pacientes que han permanecido los dos años en el grado funcional I de Engel. Por ello, aunque a los dos años hay 64 de los 73 pacientes en este grado, se han seleccionado 60, que es el número mínimo, obtenido a los 12 meses.

La concordancia de los resultados localizadores preoperatorios para más de tres pruebas fue siempre inferior al 50%. La concordancia fue para vEEG + RM + EEG = 29/60 (48,3%), para vEEG + EEG + SPECT = 27/60 (45%) y para RM + EEG + SPECT = 21/60 (35%). La concordancia entre las cuatro prue-

bas fue la siguiente: vEEG + RM + EEG + SPECT = 20/60 (33,3%).

Parece evidente que, en caso de requerirse una concordancia importante (al menos tres de ellas) entre las diferentes pruebas preoperatorias para la correcta identificación de la ZE, se hubiera debido descartar un número importante de pacientes, siempre superior al 50%.

El grado de concordancia entre las pruebas preoperatorias y el lado intervenido se muestra en la tabla II.

Utilizando el índice de localización descrito más arriba, podemos ordenar las pruebas, de mayor a menor capacidad localizadora, de la siguiente manera: vEEG (2,82) > RM (2,03) > SPECT (1,64) > EEG (1,51). Este índice, sin embargo, no resulta adecuado para la valoración de pruebas tan diferentes. Esto es así porque la información que se obtiene de las diferentes pruebas no aporta el mismo valor por el hecho de que compartan el mismo coeficiente. Por ejemplo, una lateralización hemisférica mediante el EEG (p. ej., la ausencia de reactividad del ritmo alfa en el lado epileptógeno o fenómeno de Bancaud) tiene un valor localizador significativo, mientras que la presencia en la RM de, por ejemplo, un quiste aracnoideo en el hemisferio ipsilateral al lóbulo epileptógeno, a pesar de valorarla con el coeficiente +1, no tiene ningún valor para la identificación de la ZE.

Llama la atención en la tabla II que únicamente en 40 de los 60 casos estudiados mediante RM se haya obtenido una localización sublobar, que es el único grado con significación en la valoración de la RM para definir la ZE. Esto supone que en el 33,3% de los pacientes con Engel I no había información relevante obtenida en las pruebas de imagen. Sin embargo, para el caso del vEEG se obtuvo información correcta acerca de la ZE en 57 de los 60 casos. En el caso del estudio del vEEG, un valor en el coeficiente lateralizador de +2 se considera una localización positiva.

Por todo ello es preciso el análisis probabilístico para estudiar con mayor exactitud la contribución de cada una de las pruebas en el diagnóstico.

Probabilidades diagnósticas

En primer lugar, antes de aceptar las frecuencias relativas como probabilidades, es preciso determinar su grado de convergencia. En la figura 2 se muestran los valores de las frecuencias relativas para diferentes números de pacientes acumulados a lo largo del tiempo. Puede verse que las frecuencias tienden a valores bien definidos, con oscilaciones < 5,5% para

Figura 2. Gráfico que muestra las frecuencias relativas de las diferentes pruebas preoperatorias según el número creciente de pacientes. Todas las series se muestran acotadas y convergentes para el número de pacientes estudiado.

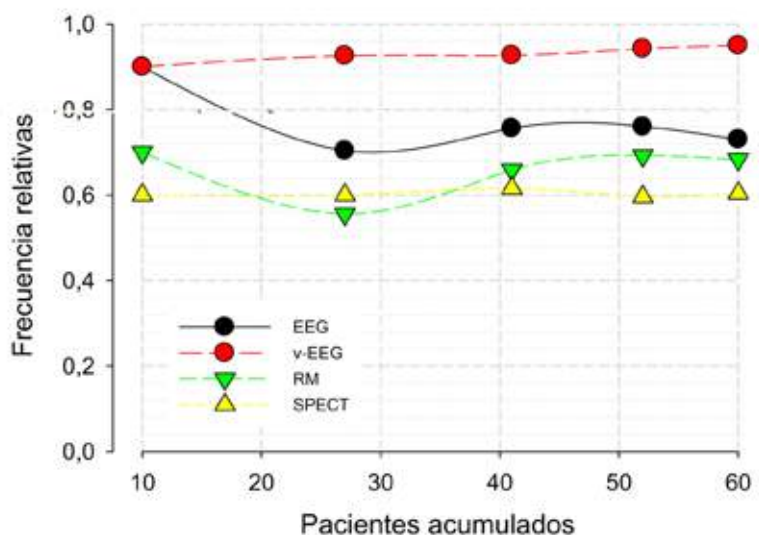


Tabla II. Capacidad localizadora de la zona epileptógena para las diferentes pruebas preoperatorias.

	Coficiente	vEEG	EEG	RM	SPECT
Sublobar	+3	56	2	40	25
Lobar	+2	1	40	1	7
Hemisférica	+1	0	6	2	5
No lateralizadora	0	2	3	15	9
Errónea	-1	1	6	2	7
Total		60	57	60	53

EEG: electroencefalograma; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; vEEG: videoelectroencefalograma.

$n > 40$ pacientes. Por tanto, los valores de frecuencias relativas se comportan de una forma similar a las probabilidades para valores grandes de n . Esto implica que podemos utilizar las propiedades de estas últimas para realizar los cálculos.

El análisis de probabilidades compuestas nos permite calcular las probabilidades de sucesos compuestos, como, por ejemplo, la probabilidad de ser estudiado mediante RM y obtener un resultado lo-

Tabla III. Probabilidades simples de las diferentes pruebas preoperatorias y compuestas con el suceso para obtener un grado I de Engel.

	$p(A_k)$	$p(LOC/A_k)$
EEG	0,950	0,719
vEEG	1,000	0,950
SPECT	0,883	0,717
RM	1,000	0,683

EEG: electroencefalograma; $p(A_k)$: probabilidad simple; $p(LOC/A_k)$: probabilidad condicionada con Engel I; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; vEEG: videoelectroencefalograma.

calizador correcto (LOC). Para ello se emplea la ecuación 3. En la tabla III se muestran los valores de las diferentes probabilidades estudiadas.

A partir de estos resultados podemos observar que la probabilidad más elevada de obtener un resultado localizador es para el vEEG, que está cerca de 1. Sorprendentemente, la prueba con una probabilidad más baja es la RM, cuya probabilidad condicionada de hacer una RM y que ésta localice correctamente, en un grupo de pacientes con Engel I, es $p(RM\ LOC) = 0,683$, inferior incluso a las probabilidades condicionadas del EEG y la SPECT.

Vimos más arriba que se considera que la concordancia entre diferentes pruebas preoperatorias marca el pronóstico del paciente al definir la ZE. Para evaluar la realidad de esta afirmación realizamos estudios de probabilidades compuestas múltiples, en las que se analizaban las probabilidades de que coincidieran al menos dos pruebas preoperatorias con una localización correcta (véase la ecuación 4). Aunque hemos visto que la RM no presenta una probabilidad condicionada tan alta como el resto de las pruebas, dada su extensa utilización en la valoración preoperatoria de pacientes con ELT, se decidió utilizarla como prueba estándar, junto con el vEEG. Es decir, se han evaluado las siguientes probabilidades, con los siguientes valores, ordenados de mayor a menor: $p(RM\ vEEG\ LOC) = p(vEEG\ RM\ LOC) = 0,587$; $p(vEEG\ EEG\ LOC) = 0,494$; $p(vEEG\ SPECT\ LOC) = 0,379$; $p(RM\ EEG\ LOC) = 0,365$; $p(RM\ SPECT\ LOC) = 0,294$.

Estos resultados muestran que es menos probable la concordancia entre dos pruebas preoperatorias cualesquiera en pacientes con Engel I que la probabilidad compuesta menor para una única prueba (Tabla III). Esto es así incluso para la combina-

ción de vEEG y RM, que deberían ser concordantes, teóricamente, en un porcentaje muy alto de pacientes operados con éxito.

Análisis bayesiano y modelo predictivo

Hasta aquí hemos mostrado las probabilidades de obtener una prueba preoperatoria positiva (es decir, localizadora), en pacientes con Engel I. Sin embargo, resulta de tanta o más importancia estimar la probabilidad en sentido inverso, es decir, determinar la probabilidad de obtener un grado funcional de Engel I (o al menos, una localización correcta, a expensas de otros efectos potencialmente deletéreos durante la cirugía o el postoperatorio) para cada una de las diferentes pruebas preoperatorias, antes de la intervención. Para ello utilizamos el teorema de Bayes (véase la ecuación 5).

Los valores obtenidos para las diferentes pruebas preoperatorias, ordenados de mayor a menor, son: $p(vEEG/LOC) = 0,983$; $p(RM/LOC) = 0,414$; $p(EEG/LOC) = 0,285$ y $p(SPECT/LOC) = 0,209$. Por tanto, resulta evidente que la prueba con mayor probabilidad de obtener un Engel I (una localización adecuada) es el vEEG, con un valor próximo a 1. Para la RM, esta probabilidad está por debajo del 50%.

Estos coeficientes de probabilidad pueden utilizarse para la realización de un modelo predictivo de localización en ELT en función de los resultados preoperatorios. Supongamos que los resultados de lateralización de las diferentes pruebas preoperatorias (A_k) pueden escribirse como $l_{A_k} = +1$, en caso de que indiquen el lóbulo temporal izquierdo y $l_{A_k} = -1$ en caso de que sea el lóbulo temporal derecho. Cuando el resultado es bilateral, con predominio de uno de los dos lados, el valor de lateralización será fraccionario ($\pm 0,5$) y, finalmente, cuando la prueba no pueda identificar el lado correctamente, se asignará un valor de 0.

Por último, para que el valor obtenido sea una probabilidad, se utilizará un coeficiente de normalización que es la suma de los diferentes coeficientes obtenidos mediante el teorema de Bayes. De esta manera, se obtendrá la siguiente expresión para la probabilidad de lateralización, $p(l)$, como sigue:

$$p(l) = \frac{1}{\sum_{k=1}^4 (p(A_k/LOC))^{l_{A_k}}} \sum_{k=1}^4 (l_{A_k} \times p(A_k/LOC));$$

$$A_k = v - EEG, EEG, RM, SPECT$$

[Ecuación 6].

Tabla IV. Pacientes seleccionados para la evaluación del modelo bayesiano.

Pacientes	SPECT		RM		EEG		vEEG		Lado intervenido	$p(l)$
	Resultado	I_{SPECT}	Resultado	I_{RM}	Resultado	I_{EEG}	Resultado	I_{vEEG}		
1	T mesial izquierda	+1	EM derecha	-1	T derecho	-1	T mesial derecho	-1	T derecho	-0,7790
2	T mesial derecha	-1	EM derecha	-1	F derecho	0	T mesial derecho	-1	T derecho	-0,8493
3	T mesial derecha	-1	EM derecha	-1	T derecho	-1	T mesial derecho	-1	T derecho	-1,0000
4	T mesial izquierda	+1	Normal	0	T izquierdo	+1	T mesial izquierdo	+1	T izquierdo	0,7811
5	T bilateral (derecha > izquierda)	-0,5	Atrofia derecha	-1	T derecho	-1	T mesial derecho	-1	T derecho	-0,9447
6	T bilateral (derecha > izquierda)	+0,5	EM derecha y probable izquierda	-0,5	T derecho	-1	T mesial derecho	-1	T derecho	-0,7247
7	T mesial izquierda	+1	Normal	0	T izquierdo	+1	T mesial izquierdo	+1	T izquierdo	0,7811
8	T mesial izquierda	+1	Asimetría de los hipocampos	0	Bitemporal	0	T mesial izquierdo	+1	T izquierdo	0,6304
9	T mesial izquierda	+1	Normal	0	T derecho	-1	T mesial derecho	-1	T derecho	-0,5600

EEG: electroencefalograma; EM: esclerosis mesial; F: frontal; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; T: temporal. vEEG: videoelectroencefalograma.

El valor obtenido estará comprendido en el intervalo $[-1, 1]$, de modo que cuanto más se aproxime a -1 mayor será la probabilidad de que la ZE esté en el lóbulo temporal derecho, mientras que, por el contrario, cuando $p(l) \approx +1$, la ZE estará localizada en el lóbulo temporal izquierdo.

Para comprobar la validez predictiva del modelo, se aplicó en un grupo de 10 pacientes intervenidos de ELT con un resultado funcional de Engel I, no seleccionados anteriormente para la elaboración de los coeficientes al tener un tiempo de seguimiento inferior a dos años. Como puede verse en la tabla IV, en todos los casos estudiados el modelo identificó correctamente la ZE, con una probabilidad $|p(l)| > 0,5$.

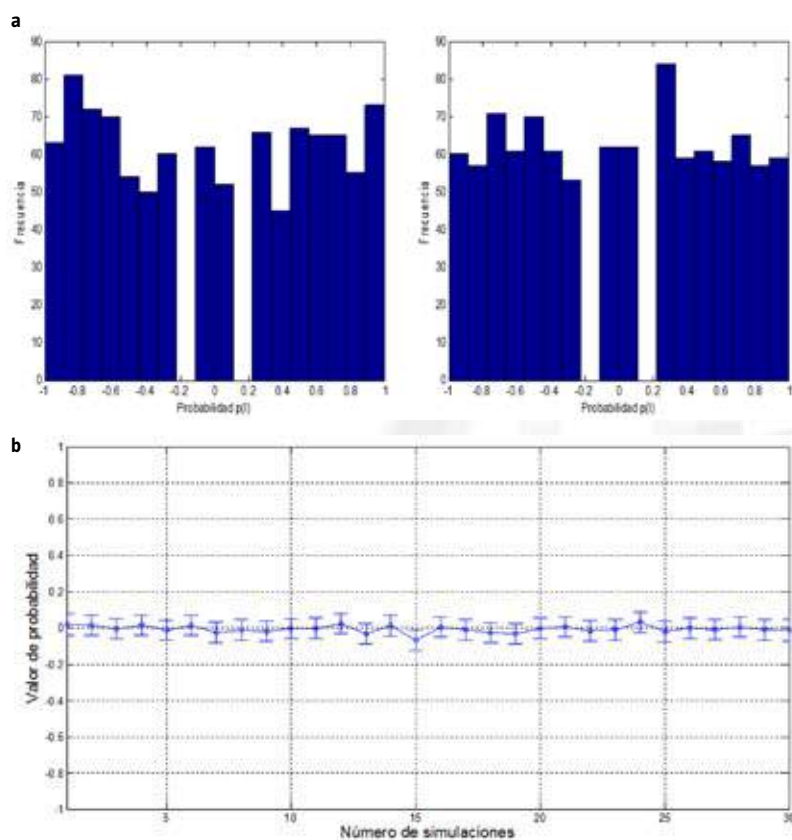
Para finalizar el análisis del modelo, se han calculado los valores de dicho modelo para un elevado número de simulaciones (simulaciones = 30), cada una de las cuales consiste en $n = 1.000$ combinaciones aleatorias de los posibles resultados de las cuatro pruebas preoperatorias. Estos datos se han generado mediante un programa doméstico. Para cada una de estas simulaciones se han calculado la media y el error estándar. Como puede verse en los ejemplos de la figura 3a, las probabilidades, $p(l)$, se distribuyen de manera uniforme, excepto para los valores entre $[0,111-0,222]$, en los que la frecuencia absoluta es igual a cero. Esto es así por el pequeño

número de pruebas preoperatorias empleadas y los valores específicos de los coeficientes obtenidos. No obstante, lo importante es que para un número elevado de simulaciones el valor medio está en torno a cero y la amplitud del error ($3 \times$ error estándar de la media en la figura 3b) se mantiene acotada y con un valor absoluto inferior a $p = 0,2$. Por tanto, podemos escoger como umbral de significación este valor, lo que significa que una $p(l) > 0,2$ es diferente del valor aleatorio para el lado temporal izquierdo, mientras que ocurrirá lo mismo para un valor de $p(l) > -0,2$ para el lóbulo temporal derecho.

Discusión

Los resultados obtenidos en este trabajo ponen en entredicho varias afirmaciones tenidas por ciertas con respecto a la cirugía de la ELT. En primer lugar, se muestra que para el grupo de pacientes estudiado la concordancia entre pruebas preoperatorias es muy baja. En segundo lugar, podemos afirmar que la mayor probabilidad (cercana a 1) de obtener un resultado funcional de Engel I se obtiene únicamente con la realización del vEEG, y disminuye sensiblemente cuando se impone la exigencia de la concordancia con otras pruebas. Y, en tercer lugar, nues-

Figura 3. Modelo probabilístico bayesiano. a) Gráficos que muestran las frecuencias absolutas para dos simulaciones de 1.000 combinaciones aleatorias de los diferentes resultados del modelo. Se observa una considerable estabilidad en las frecuencias, con excepción del intervalo $[0,111-0,222]$. Bin = 0,111; b) Gráfico que muestra los valores promedio y ± 3 error estándar de la media de 30 simulaciones de 1.000 combinaciones cada una del modelo bayesiano. Se observa la gran estabilidad de los umbrales de significación.



tros resultados indican que es perfectamente compatible obtener muy buenos resultados funcionales en un grupo de pacientes en el que una tercera parte de ellos no tiene resultados significativos en el estudio de la RM.

Con respecto al grupo de pacientes intervenido, es importante tener en cuenta la estabilidad en los porcentajes de los diferentes grupos funcionales, pues se mantiene en todo momento el porcentaje de Engel I por encima del 80%. En una serie mucho mayor de pacientes publicada recientemente, se observó, sin embargo, que entre los 6 y los 24 meses el porcentaje de Engel I caía del 81 al 76% [19]. Además, es importante considerar que, en contra de la idea generalizada, un porcentaje elevado de pacientes con RM normal no empeora el resultado global

del grupo. De hecho, comparando con series de ELT de nuestro país [20,21], el valor de la media ponderada del presente grupo es superior (3,804 frente a 3,713 y 3,703, respectivamente), a pesar de que dichos grupos de pacientes presentaban proporciones de estudios positivos en la RM del 90 y el 83,8% respectivamente.

Por otro lado, la concordancia de las pruebas preoperatorias resultó baja para nuestro grupo. Por supuesto, esto no invalida la opinión generalizada de que el pronóstico está marcado en gran medida por la concordancia entre las pruebas [22]. Probablemente existan pacientes en los que haya una concordancia mayor para las pruebas preoperatorias (pacientes con epilepsia sintomática o criptogénica) y pacientes en los que esta concordancia no sea tan alta, especialmente aquellos en los que la RM sea normal o no informativa (pacientes con epilepsia idiopática). En este último caso, es un error aplicar los criterios diagnósticos del grupo de pacientes concordantes, lo que implica, en nuestra opinión, que a estos pacientes se los pueda intervenir con garantías con un estudio neurofisiológico adecuado. En cualquier caso, no parece razonable excluir a estos pacientes de la opción quirúrgica por el hecho de no presentar lesión en la RM. Es muy probable que estos diferentes grupos de pacientes, en el fondo, indiquen procesos fisiopatológicos distintos [23], aunque este aspecto dista mucho de estar aclarado.

Un punto importante a la hora de valorar las pruebas diagnósticas es el grado de certeza que podemos tener en el diagnóstico. Afortunadamente esto es posible en la cirugía de la epilepsia al considerar el resultado postoperatorio. En efecto, la definición de ZE es de tipo operacional [24], lo que implica que sólo un resultado de Engel I garantiza la correcta identificación de ésta. Es cierto que en ocasiones un buen diagnóstico preoperatorio puede no conseguir un resultado óptimo por razones ajenas a dicho diagnóstico, como, por ejemplo, una realización deficiente de la cirugía, complicaciones intraoperatorias o postoperatorias. Todas estas posibilidades podrían arrojar un resultado inferior al Engel I. Sin embargo, no es posible, a día de hoy, dilucidar la causa exacta del resultado postoperatorio pobre, por lo que este tipo de pacientes no resulta de utilidad para el objetivo del presente trabajo.

El hecho de que no haya una concordancia elevada entre las pruebas preoperatorias introduce la necesidad de establecer una gradación en la importancia relativa de éstas a la hora de identificar la ZE. Es decir, se trata de instaurar la confianza que debemos depositar en el resultado obtenido en cada una de ellas a la hora de establecer la localización de la

ZE. En este sentido, resulta abrumadora la diferencia de la capacidad localizadora del vEEG, con respecto a todas las demás, para todos los tipos de evaluación empleados en este trabajo: índice de localización, análisis de probabilidades condicionadas y análisis bayesiano. En cierto modo, este resultado es esperable, dado que la epilepsia es eminentemente una patología cuya manifestación fisiopatológica primaria es bioeléctrica [23]. Esto no implica, en modo alguno, que los correlatos estructurales, metabólicos o de expresión génica carezcan de importancia para el diagnóstico [25,26]. Por el contrario, son pruebas que ayudan extraordinariamente a lograrlo. Sin embargo, no debe olvidarse que las diferentes pruebas preoperatorias, cuando pretenden establecer la región donde asienta la ZE, valoran diferentes áreas teóricas [15,22], como son la zona irritativa (EEG y vEEG), la lesión epileptógena (RM, PET, SPECT) o la zona de déficit funcional (probablemente PET/SPECT y especialmente neuropsicología/neurología). Estas áreas resultan de gran importancia para la decisión diagnóstica definitiva (si se debe o no intervenir al paciente), pero no colaboran por igual en la identificación de la región anatomofuncional donde asienta la zona de comienzo ictal. Esta región, en efecto, es la única que estaría siempre incluida dentro de la ZE (al menos en la epilepsia idiopática y criptogénica), y las relaciones topográficas con las demás y de éstas con la ZE serían superponibles en un grado variable [27].

Finalmente, la realización del modelo pretende mostrar el grado de validez de nuestras hipótesis sobre un grupo de pacientes distinto del grupo del que se obtienen los valores para dicho modelo. Es evidente que el grupo de pacientes estudiado con el modelo es pequeño, aunque también es evidente que el modelo predice con una alta probabilidad la identificación del lóbulo epileptógeno en todas las ocasiones. Este alentador resultado confiere verosimilitud al modelo, aunque no permite demostrar, lógicamente, su validez general.

Por último, todos estos resultados no pretenden ser extrapolables con absoluta generalidad a otros grupos de pacientes u otras unidades de epilepsia. Lo cierto es que se debe valorar a cada paciente de forma individual, teniendo en cuenta tanto sus características patológicas como los medios y la experiencia del grupo de profesionales que intervienen en el diagnóstico y tratamiento de éste. Sin embargo, es muy importante llamar la atención sobre el hecho de que una ausencia de información relevante en los estudios de imagen o una concordancia pobre entre estudios preoperatorios no implican el descarte del paciente como candidato para el trata-

miento quirúrgico ni, en modo alguno, son indicadores de mal pronóstico.

Bibliografía

- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-8.
- Schmidt D, Stavem K. Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: a review of controlled studies. *Epilepsia* 2009; 50: 1301-9.
- Sola RG, Hernando V, Pastor J, Navarrete EG, De Felipe J, Alijarde MT, et al. Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal. Exploración con electrodos del foramen oval y resultados quirúrgicos *Rev Neurol* 2005; 41: 4-16.
- Pastor J, Hernando-Requejo V, Domínguez-Gadea L, De Llano I, Meilán-Paz ML, Martínez-Chacón JL, et al. Impacto de la experiencia sobre los resultados quirúrgicos en la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2005; 41: 709-16.
- Engel J Jr. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of epilepsies*. New York: Raven Press; 1987. p. 553-70.
- Serrano-Castro P. Cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. ¿Es suficiente eliminar las crisis? *Rev Neurol* 2006; 42: 318-9.
- Sánchez-Álvarez JC. La experiencia en la práctica médica. *Rev Neurol* 2006; 43: 126-7.
- Pastor J, Hernando V, Sola RG. La experiencia en la práctica médica [réplica]. *Rev Neurol* 2006; 43: 127-8.
- Pastor J. Cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. ¿Es suficiente eliminar las crisis? [réplica]. *Rev Neurol* 2006; 42: 319-20.
- Boon PA, Williamson PD. Presurgical evaluation of patients with partial epilepsy: indications and evaluation techniques for resective surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 1989; 91: 3-11.
- Wieser HG, Williamson PS. Ictal semiology. In Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p. 162-72.
- Kilpatrick C, Cook M, Kaye A, Murphy M, Matkovic Z. Non-invasive investigations successfully select patients for temporal lobe surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 327-33.
- Bell ML, Rao S, So EL, Trenerry M, Kazemi N, Stead SM, et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia* 2009; 50: 2053-60.
- Pastor J, Sola RG. Utility of foramen ovale electrodes in temporal lobe epilepsy surgery. *Recent Advances in Epilepsy*, I Global Research Network, Kerala, India, 2008.
- Carreño M, Lüders HO. General principles of presurgical evaluation. In Lüders HO, Comair YG, eds. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 185-99.
- Pastor J, Hernando V, Navarrete EG, Pulido P, Sola RG. Morbidity associated with the use of foramen ovale electrodes. *Epilepsia* 2008; 49: 464-9.
- Spiegel MR. Teoría elemental de probabilidades. In Spiegel MR, ed. *Estadística*. Madrid: McGraw-Hill; 1991. p. 129-58.
- Johnson SR, Tomlinson GA, Hawker GA, Granton JT, Feldman BM. Methods to elicit beliefs for bayesian priors: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: 355-69.
- Cohen-Gadol AA, Wilhelmi BG, Collignon F, White JB, Britton JW, Cambier DM, et al. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg* 2006; 104: 513-24.
- Elices E, Rumià J, Cañizares-Alejos S, Boget-Llucà T, Setoain-Perego J, Pintor-Pérez L, et al. Cirugía de la epilepsia en un centro de referencia. *Rev Neurol* 2002; 35: 635-9.
- Setoain-Perego X, Carreño M, Rumià J, Donaire A, Bargalló N, Serés E, et al. SPECT periictal en la epilepsia del lóbulo temporal: valoración tras cirugía. *Rev Esp Med Nucl* 2009; 28: 56-62.

22. Sperling MR, Shewmon DA. General principles for presurgical evaluation. In Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1697-705.
23. Pastor J, Uzcátegui YG, Gal B, Ortega GJ, Sola RG, Menéndez de la Prida L. Bases fisiopatológicas de la epilepsia del lóbulo temporal: estudios en humanos y animales. *Rev Neurol* 2006; 42: 663-73.
24. Churchland PM. *Matter and consciousness*. Cambridge: MIT Press; 1988.
25. Trápaga-Quincoses O, Morales-Chacón LM. Volumetría y electroencefalografía digital en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial farmacorresistente sometidos a cirugía. *Rev Neurol* 2008; 46: 77-83.
26. Sanjuán A, Villanueva VE, Ávila C. Evaluación prequirúrgica del lenguaje y la memoria mediante técnicas de resonancia magnética funcional en pacientes con epilepsia farmacorresistente. *Rev Neurol* 2008; 46 (Supl 1): S25-8.
27. Pastor J, Menéndez de la Prida L, Hernando V, Sola RG. Voltage sources in mesial temporal lobe epilepsy recorded with foramen ovale electrodes. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 2604-14.

Differential contribution of preoperative studies to diagnosis in temporal lobe epilepsy surgery

Introduction. It is necessary to know the degree of concordance of preoperative studies in temporal lobe epilepsy (TLE).

Aim. To analyze the relative importance of different preoperative tests (vEEG, EEG, SPECT and MRI), the degree of agreement between them, and to develop a Bayesian probability model for diagnosis.

Patients and methods. We analyzed 73 patients operated by TLE, with a minimum postoperative follow-up of two years. To analyze the localization capability of different test, we used only patients with an Engel's grade I outcome during all the follow-up time ($n = 60$).

Results. Engel's grades percentages at 2 years were 87.7/8.2/3.0/0.0 (I/II/III/IV, respectively). The preoperative correlation was $< 50\%$ for three tests and 33% for the four. MRI studies were found normal in 33.3% of cases. According to the localization index, the arrange was vEEG $>$ RM $>$ SPECT $>$ EEG. The conditional probability of correct localization for a test was vEEG (0.950) $>$ EEG (0.719) $>$ SPECT (0.717) $>$ RM (0.683). Concordance for more than two tests, was ≤ 0.587 (vEEG + MRI). The probability of obtaining a priori correct localization was vEEG (0.983) $>$ RM (0.414) $>$ EEG (0.285) $>$ SPECT (0.209). The Bayesian model is highly reliable.

Conclusions. Probably it is not always possible to obtain a high degree of agreement among preoperative test, despite this, it is possible to obtain a good functional result. The most effective test is the vEEG.

Key words. Bayes theorem. Foramen ovale electrodes. Nonlesional MRI. vEEG.