

EPILEPSIA REFRACTARIA. EL ROL DE LA CIRUGÍA DE EPILEPSIA

*Dr. Adrián L. Rabinowicz, Dra. Stella Estelles,
Lic. Esteban Nesci, Dr. Hugo Pomata*

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA, CENTRO INTEGRAL DE EPILEPSIA
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES NEUROLÓGICAS
"DR. RAÚL CARREA", FLENI

La epilepsia es un trastorno crónico que afecta al 1-2% de la población mundial, con una incidencia bimodal que muestra su máxima expresión en las primeras dos décadas de vida y en la población de más de 60 años. Actualmente, se acepta que el 70-75% de los pacientes epilépticos controlan su enfermedad y pueden curarse con medicación anticonvulsivante, con variables bien definidas en cuanto a las chances de recurrencia una vez discontinuada la misma.

En los denominados centros integrales de epilepsia, al 25% restante de pacientes se les ofrece algunas de las siguientes alternativas terapéuticas:

1. Ensayo de nuevas drogas antiepilépticas (DAEs) muchas de ellas aún en fase experimental,
2. Implantación de diferentes estimuladores (vagal, talámico, cerebeloso), o
3. Definir si el paciente puede ser pasible de cirugía de epilepsia.

La descripción de las primeras dos alternativas escapan al objetivo del presente trabajo, el cual estará focalizado en el lugar que debe ocupar la cirugía de la epilepsia, y los distintos tipos de cirugía que existen.

Ciertamente la cirugía de la epilepsia no representa una alternativa nueva; por el contrario uno debe remontarse más de 100 años para encontrar en la literatura el trabajo pionero de Victor Horsley, el cual no sólo aportó las primeras descripciones, sino y más importante aún, resaltó la necesidad de un trabajo multidisciplinario

entre neurocirujanos, neurólogos (H. Jackson) y neurofisiólogos (David Ferrier). Luego de este trabajo "princeps" existió una demora de casi 40 años hasta que William Penfield rescatara el rol de la cirugía de epilepsia y fundara en 1934 el Instituto Neurológico de Montreal de donde surgen numerosas técnicas quirúrgicas, y estudios neurofisiológicos muchos de los cuales son aun utilizados. El resurgir de la cirugía de la epilepsia está dado fundamentalmente por la disponibilidad de una mejor tecnología de estudio (técnicas de video-EEG, MRI, etc.), los grandes adelantos alcanzados en las técnicas quirúrgicas y de anestesia, y en una mejor comprensión de las bases anatomofisiológicas principalmente de las epilepsias denominadas "sintomáticas" y "criptogénicas". Finalmente, principalmente en la población pediátrica, hoy día se conoce mejor el impacto de las distintas crisis sobre el cerebro en desarrollo, así como la historia natural de las denominadas "epilepsias catastróficas".

Selección del candidato quirúrgico

La identificación del candidato apropiado a ser evaluado para cirugía resulta muchas veces la tarea más ardua y conflictiva. Esto probablemente surge de la carencia de criterios universales acerca de cómo se define la refractariedad de un paciente. Existen numerosos interrogantes acerca de este punto, aún no resueltos, como ser la visión del propio paciente acerca de refractariedad, las consecuencias psicosociales de la misma, y el "timing" adecuado para la cirugía. Sin lugar a dudas algunos tópicos relacionados con el impacto de la epilepsia crónica sobre el sistema nervioso, la potencialidad de efectos adversos de las DAEs, la morbilidad psicosocial

de la enfermedad y la mayor incidencia de muerte súbita en esta población, deben tomarse muy en cuenta a la hora de referir estos pacientes a centros de epilepsia para definir su potencialidad quirúrgica. Hoy día existen amplias evidencias que las crisis recurrentes no son todo lo benignas que se creían. Las mismas interfieren con procesos fisiológicos y bioquímicos y provocan injuria neuronal de cuantía principalmente en el cerebro en desarrollo. Aun descargas breves y de poca intensidad claramente inducen en animales de experimentación reorganización sináptica, alteraciones tardías en la expresión genética relacionado con los programas de muerte celular, y potencian la excitabilidad neural; es interesante remarcar que estos cambios han sido confirmados en tejido humano de pacientes sometidos a lobectomías temporales.

No obstante se aceptan actualmente 3 criterios para definir la refractariedad de un paciente y el probable beneficio de la cirugía. Los mismos son:

- a. La persistencia de crisis convulsivas "discapacitantes" pese a la presencia de DAEs de primera línea en dosis y niveles adecuados,
- b. La existencia de una zona epileptógena única bien definida, y
- c. La certeza que dicha zona no está ubicada en las denominadas "áreas elocuentes o críticas".

Resecciones focales

Indudablemente las epilepsias parciales o focales constituyen las formas más frecuentes en la edad adulta, y serán el objeto de nuestra discusión. Para ello dividiremos las mismas en aquellas epilepsias a punto de partida del lóbulo temporal (ELT) y aquellas epilepsias extratemporales (EET), y delinearemos la metodología de evaluación preoperatoria en estos grupos. Las ELT son al día de hoy las mejores estudiadas, aceptándose la existencia de un síndrome bien definido conocido como síndrome mesial temporal (SMT) que combina características eléctricas, clínicas y anatomopatológicas bien definidas. El sustrato anatomopatológico del mismo es la presencia de la esclerosis mesial, que implica la pérdida neuronal de más del 50% en las regiones CA1 y CA3, con técnicas inmunohistoquímicas que muestran la pérdida selectiva de somatostatina y neuropéptido Y, y una reorganización sináptica característica de este síndrome.

Es interesante destacar que el cuadro patológico es bilateral en el 80% de los casos, y también resulta de interés destacar el frecuente antecedente de convulsiones febriles y la larga demora de años hasta que la enfermedad se hace manifiesta. El EEG interictal resulta un buen indicador pronóstico en la evaluación preoperatoria, y muestra espigas u ondas agudas en la región temporal antero-basal que son bilaterales e independientes en hasta el 50% de los casos. Ciertamente el mayor aporte de los últimos años para comprender y delinear "in vivo" este síndrome ha sido el desarrollo de las técnicas de MRI, que permiten cuantificar con técnicas volumétricas el tamaño de las estructuras temporales mesiales y por intermedio de análisis espectroscópico delinear las anomalías bioquímicas subyacentes. Por otro lado y como un excelente complemento de la semiología interictal e ictal, evaluada esta última con video-EEG, surge la disponibilidad de estudios funcionales que incluyen PET, SPECT con distintos radioligandos y más recientemente MRI funcional. Finalmente existen estudios que permiten identificar aquellas áreas que deben ser preservadas durante la cirugía, entre lo cual se cuenta con el test de amital sódico (test de Wada) el cual es imprescindible para definir dominancia hemisférica de lenguaje y capacidad bihemisférica para almacenar memoria. (El apéndice A muestra la secuencia de evaluación preoperatoria utilizada en nuestra institución). El pronóstico post operatorio en pacientes con esclerosis mesial es sumamente favorable en el 65-70% de los casos con control total de las crisis en un seguimiento longitudinal a 5 años, y un 20% adicional de pacientes experimentan una reducción significativa (más del 75%) en el número de crisis.

Al momento actual nuestra experiencia incluye 13 resecciones focales en pacientes adultos con epilepsias focales no lesionales, con un seguimiento que varía entre 1 y 12 meses; 11 de 13 han sido pacientes sometidos a lobectomías temporales (ver tabla con información demográfica y figura 1 que muestra el seguimiento de nuestra serie).

Lesionectomías

La presencia de una lesión intracranial por MRI puede identificar la etiología de las crisis del paciente y sugerir la localización de la zona epileptogénica en pacientes con epilepsia parcial. Existe un estrecho correlato entre la locali-

zación por los métodos de imagen y el foco epileptógeno a ser resecado. La sola resección de la lesión (lesionectomía) sin una corticectomía ha demostrado tener un efecto favorable sobre las crisis comiciales aun en series con prolongados períodos de seguimiento. Las técnicas neuroquirúrgicas actuales con la gran precisión derivada de la estereotaxia permiten resecar con baja morbilidad lesiones que involucran áreas elocuentes desde el punto de vista anatomofuncional. Como principio básico, todos los pacientes idealmente deben ser evaluados con monitoreo por video-EEG previo a la resección, a fin de confirmar la estrecha relación que existe entre la lesión y la zona epileptógena. Si la lesión está ubicada en una zona crítica, es aconsejable el monitoreo de los pacientes con electrodos intracraneales que permiten confirmar la zona epileptógena y efectuar mapeo funcional previo a la corticectomía. Estudios bien controlados sugieren que la extensión de la resección incluyendo la zona epileptógena son los mejores indicadores pronósticos en este grupo de pacientes.

Callosotomías

La callosotomía es un procedimiento paliativo reservado para aquellos pacientes con epilepsias "catastróficas" que padecen drop attacks con frecuentes injurias y que no son candidatos para resecciones focales. La base racional de esta técnica es que dicha desconexión evitaría la rápida propagación de un foco eléctrico epileptógeno de un hemisferio a otro, impidiendo así la generalización de las descargas. La mayoría de estos pacientes experimentan una significativa reducción en el número de crisis, aunque debe enfatizarse que se alcanza un estadio completamente libre de crisis en menos del 5% de los casos. Los tipos de crisis que mejor responden a este procedimiento incluyen crisis tónicas y atónicas, y los mejores candidatos para este procedimiento son aquellos pacientes que presentan una patología unilateral, coeficiente intelectual normal, epilepsia de larga data y una hemiparesia contralateral en el examen físico. Hoy día se prefiere efectuar callosotomías parciales (2/3 anteriores) aunque en algunos centros se efectúan callosotomías del 1/3 anterior por métodos estereotáxicos. Desde el punto de vista técnico debe mencionarse que un abordaje transcalloso nada tiene que ver con la sección más o menos extensa del mismo, cuya longitud es aproximadamente 8cm.

Las complicaciones más frecuentes de este procedimiento son el mutismo y síndromes de desconexión transitoria (2-3 semanas). También están descritas, y lo hemos observado en un paciente, aumento en el número de crisis luego de la cirugía. En la experiencia del Dr. Pomata de las 11 callosotomías efectuadas en el hospital Garrahan de pediatría correspondientes a 9 enfermos, 6 de ellos experimentaron una significativa mejoría, lo cual no se correlacionó con la extensión de la callosotomía (datos no publicados).

Hemisferectomías

Este procedimiento está indicado en aquellas epilepsias con focos unilaterales y múltiples, asociadas por lo general a severas alteraciones estructurales en el hemisferio afectado. Los pacientes generalmente tienen una injuria a temprana edad que produce una estructura multilobar anormal asociada con hemiparesia, déficit hemisensorial, hemianopsia homónima y alteraciones del lenguaje cuando se trata del hemisferio dominante. Actualmente las siguientes son las indicaciones aceptadas de hemisferectomías:

1. Tumores hemisféricos
2. Mega cavidades hemisféricas congénitas (quistes poroencefálicos/aracnoidales)
3. Encefalitis de Rasmussen
4. Hemimegalencefalías
5. Enfermedad de Sturge-Weber
6. Epilepsias multifocales unilaterales
7. Epilepsias multifocales unilaterales difusas secundarias a callosotomías
8. Síndrome de hemiplejía congénita + hemiconvulsión

Evolución histórica de la técnica quirúrgica

El origen de este procedimiento se remonta a 1920 cuando Walter Dandy la aplicó en la resección de macro tumores cerebrales, lo que se conoce como la etapa tumoral de las hemisferectomías anatómicas. En la década del 50' Krynow en Sudáfrica populariza el uso de la misma en pacientes hemipléjicos con epilepsias localizadas en el hemicuerpo afectado, lo que marca el inicio de la etapa funcional de las hemisferectomías anatómicas con resultados altamente satisfactorios. Sin embargo, la aparición de hemosiderosis e hidrocefalia, complicaciones de aparición tardía, llevan a Rasmussen y colaboradores a desarrollar una nueva técnica en la década

da del '60 denominada hemisferectomía funcional, la cual es anatómicamente subtotal (se resecan solamente el área central y el lóbulo temporal) aunque funcionalmente total (se desconectan los lóbulos frontal y occipital mediante una callosotomía completa). En los últimos años se han desarrollado técnicas más económicas de desconexión hemisférica como son la hemisfero-

tomía de Deland, la desaferentación hemisférica de Schramm, la hemisferotomía periinsular y la hemidecorticación. En nuestro medio, hemisferectomías anatómicas fueron realizadas con éxito por los Dres. Carrea, Gherzi, Bocchiardo y Plot. La experiencia de nuestro grupo incluye 5 pacientes que fueron sometidos a 3 hemisferotomías y 3 hemisferectomías funcionales.

APÉNDICE A

Etapa 1

- ◆ Consulta inicial
- ◆ Historia farmacológica
- ◆ EEG interictal, MRI, SPECT interictal.
- ◆ Evaluación neuropsicológica y neuropsiquiátrica

Etapa 2

- ◆ Internación del paciente para Video-EEG por Telemetría con SPECT ictal

- ◆ Conferencia multidisciplinaria

Etapa 2 B

- ◆ Video-EEG con electrodos intracerebrales (de ser necesario)

Etapa 3

- ◆ Test de Wada bilateral
- ◆ CIRUGÍA

Paciente	Edad	Tiempo evolución	Tipo cirugía	Patología	Seguimiento (meses)*
1	33/F	20 a	LT izq	MTS	Grado I a (11)
2	26/M	15 a	LT izq	MTS	Grado I b (8)
3	29/M	29 a	LT der	Gliosis	Grado I b (7)
4	26/M	26 a	AH izq	Gliosis	Grado I a (10)
5	23/F	13 a	LT izq	Gliosis	Grado II a (12)
6	49/M	32 a	LT izq	MTS	Grado II a (7)
7	32/M	19 a	LNC+AH der.	DNT	Grado I a (3)
8	26/F	21 a	LT izq	MTS	Grado I a (2)
9	25/F	25 a	LT izq	MTS	Grado I a (1)
10	31/M	7 a	LT izq	MTS	Grado I a (2)
11	34/M	33 a	LT izq	MTS	Grado I a (2)

Tabla: Datos demográficos (sólo incluye pacientes sometidos a resecciones temporales)

Abreviaturas:

LT izq: Lobectomía Temporal izquierda

LT der: Lobectomía Temporal derecha

AH izq: Amigdaló hipocampectomía izquierda

LNC: Lesionectomía

AH der: Amigdaló hipocampectomía derecha

MTS: Esclerosis Temporal Mesial

DNT: Tumor Disembrioplásico

* De acuerdo a la clasificación de Engel (ver apéndice B)

APÉNDICE B

Clasificación de Engel

Clase I: LIBRE DE CONVULSIONES DISCAPACITANTES

- A. Completamente libre de convulsiones desde la cirugía (a)
- B. Solamente crisis parciales simples no discapacitante, desde la cirugía
- C. Algunas convulsiones discapacitantes luego de la cirugía, pero libre de convulsiones discapacitantes por al menos 2 años
- D. Convulsiones generalizadas solamente con la suspensión de la medicación anticonvulsivante.

Clase II: Raras convulsiones discapacitantes ("casi libre de convulsiones")

- A. Inicialmente libre de convulsiones discapacitantes, pero tiene raras convulsiones ahora
- B. Raras convulsiones discapacitantes desde la cirugía.

- C. Más que raras convulsiones discapacitantes después de la cirugía
- D. Solamente convulsiones nocturnas

Clase III: Mejoría que vale la pena

- A. Significante reducción de las convulsiones
- B. Prolongado intervalo libre de convulsiones en cantidad mayor que la mitad del período de seguimiento, pero no menos de 2 años

Clase IV: Mejoría no significativa (b)

- A. Significante reducción de las convulsiones
- B. Cambio no apreciable
- C. Empeoramiento de las convulsiones

(a) Excluye convulsiones postoperatorias tempranas (primeras semanas)

(b) La determinación de "mejoría que vale la pena" requerirá un análisis cuantitativo de datos adicionales tales como porcentaje de reducción de las convulsiones, función cognitiva y calidad de vida.

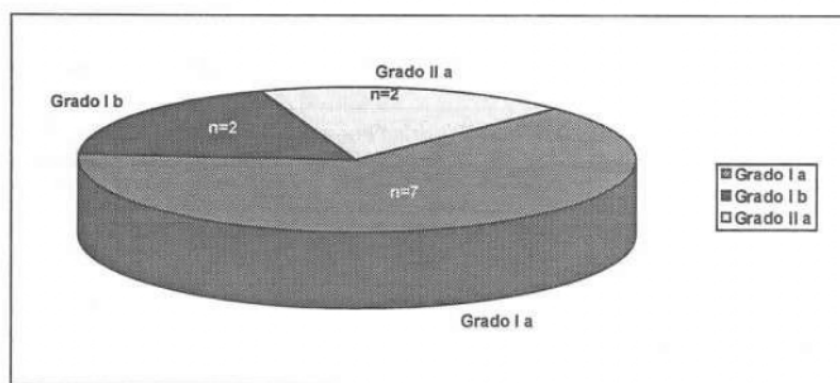


Figura 1: Evolución de pacientes sometidos a resecciones temporales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Awad I et al. Intraoperative determination of the extent of corpus callosotomy for epilepsy: two simple techniques. *Neurosurgery*, 1990; 26: 102-106.
2. Awad I, Rosenfeld J, Ahl H, et al.: Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resections strategies, and seizure outcome. *Epilepsia* 32: 179-186, 1991.
3. Babb T. L., Brown W.J. Pathological findings in epilepsy. In: Engel J. Jr. De/. Surgical treatment of epilepsies. New York, Raven Press, 1987: 511-540.
4. Babb T.L. Research on the anatomy and pathology of epileptic tissue. In: Luders H. Epilepsy surgery. New York, Raven Press 1991: 719-727.
5. Cascino G.D., Kelly P.J., Sharbrough F.W., et al.: Long-term follow up of stereotactic lesionectomy in partial epilepsy: predictive factors and electroencephalographic results. *Epilepsia* 33: 639-644.
6. Engel J. Jr, ed. Surgical treatment for epilepsies. 2nd. ed. New York, Raven Press, 1993.
7. Engel J. Jr., Henry T.R., Risperger M.W., et al. Presurgical evaluation for partial epilepsy: relative contributions of chronic depth-electrode recordings versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. *Neurology* 1990; 40: 1670-1677.
8. Engel, J. Jr., Shewmon D.A. Who should be considered a surgical candidate? In: Engel J.Jr., Ed. Surgical treatment of the epilepsies. 2nd ed. New York, Raven Press, 1993: 23-24.
9. Engel J Jr., Van Ness P.C., Rasmussen T. B., Ojeman L. M. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J. Jr. De. Surgical treatment of the epilepsies. New York, Raven Press, 1993: : 609-622.
10. Falconer M.A., Taylor, D.C. Surgical treatment of drug-resistant epilepsy due to mesial temporal sclerosis. *Arch Neurol* 1968 19:353-361.
11. Gates J.R. et al. Corpus callosum section. Treatment of epilepsy. Editors: Shorvon S, Dreyfuss F., Fish D, Thomas D. Blackwell Science Ltd. 1996.
12. Gates J.R., Rosenfeld W.E., Maxwell, R.E., Lyons R.E. Response of multiple seizure types to corpus callosum section. *Epilepsia* 28: 28-34, 1987.
13. Hauser W.A., Hesdorffer, D.C. Epilepsy: frequency, causes and consequences. New York: Demos Press, 1990.
14. Hoffman H.J., Hendrick E.B., Dennis B., Armstrong D. Hemisferectomy for Sturge-Weber syndrome. *Child's Brain* 5: 233-248, 1979.
15. Horsley V. Brain Surgery. *BMJ* 1886, 2: 670-5.
16. Kuzniecky R.I., Jackson G.D. Magnetic resonance in epilepsy. New York, Raven Press, 1995.
17. Luders, H.O., de. Epilepsy surgery. New York, Raven Press, 1992.
18. Marino R. Jr. Neurosurgery aspects of epilepsy in adults. *Neurological Surgery*, 1990. 3rd Edition. Youmans Editor. Saunders Company.
19. Morrell F, Whisler WW, Bleck TP. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg*, 70:231-239.
20. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Rowe CC, Mc Kay WJ, Bladin PF. SPECT in the localization of extratemporal and temporal seizure foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:26-30.
21. Peacock W. Hemispherectomy for intractable seizures in children: a report of 58 cases. *Child Nerv Syst* 1992; 12:376-384.
22. Peinfeld W, Erickson T. Epilepsy and cerebral localization. Illinois, 1941.
23. Pomata H, Gonzalez R, Monges J, Delalande O: Hemisferotomía. *Revista Argentina de Neurocirugía* 1995; 9: 153-157.
24. Rabinowicz A, Correale J, Couldwell W, DeGiorgio C. CSF Neuron Specific Enolase after methohexital activation during electrocorticography. *Neurology* 1994; 44:1167-1169.
25. Rasmussen T. Postoperative superficial hemosiderosis of the brain, it diagnosis, treatment and prevention. *Ann Neurol Assoc* 1973; 58: 133-137.
26. Rasmussen T: Hemispherectomy for seizure visited. *Can J Neurol Sci* 10: 71-78, 1993.
27. Risperger 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.
28. So Norman K. Depth electrode studies in mesial temporal epilepsy. En Hans Luders. Epilepsy surgery. Raven Press Ltd. New York, 1991.
29. Spencer S et al. Corpus callosotomy for epilepsy: seizure effects. *Neurology* 1988; 38: 19-24.

30. Spencer SS, Spencer DD, Sass K et al.: Corpus callosotomy for epilepsy. Y. Seizure effects. *Neurology* 38:19-24,1988.
31. Spencer SS. The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35; Suppl 6: S72-S79.
32. The vagus nerve stimulation study group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995; 45: 224-30.
33. Velasco F, Velasco M, Velasco A, Jimenez F, Marquez I, Rise M. Electircal stimulation of the centromedian thalamic nucleus in control of seizures: long- term studies. *Epilepsia* 1995; 36:63-71.
34. Wyler A. Corpus callosotomy. The surgical treatment of epilepsy. Editors A. Wyler-B. Hermann. Butterworth-Heinemann. 1994.
35. Wyllie E. The treatment of epilepsy. Principles and practice. Lea & Ferbiger, Pennsylvania, 1993.