

11232



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA  
"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"

DETERMINACIÓN DE SEROTONINA Y DOPAMINA  
EN AMIGDALA E HIPOCAMPO DE PACIENTES  
CON EPILEPSIA DE LÓBULO TEMPORAL

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN  
NEUROCIROGÍA  
PRESENTA  
DRA. ANA JULIA RODRÍGUEZ PAYAN



TUTOR: DR. MARIO A. ALONSO VANEGAS

MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

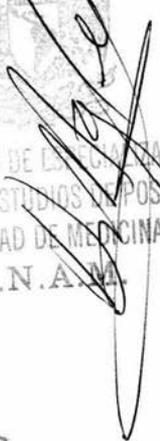
FIRMAS

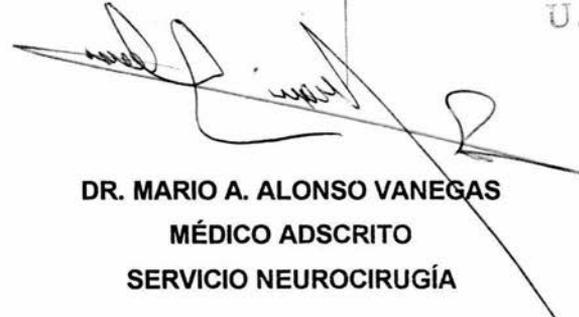


INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIROGÍA  
DIRECCION DE ENSEÑANZA

  
DRA. TERESA CORONA VAZQUEZ  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

  
DR. SERGIO GÓMEZ LATA ANDRADE  
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROCIROGÍA

  
SUBDIVISIÓN DE LA CALIFICACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

  
DR. MARIO A. ALONSO VANEGAS  
MÉDICO ADSCRITO  
SERVICIO NEUROCIROGÍA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcionado

NOMBRE:



FECHA:

17/02/04

FIRMA:



***Dedicada a mi Sra. Madre, por haberme aguantado tantas cosas...  
y por estar a mi lado en todo momento,  
y cuando más la he necesitado...***

***Gracias...***

## AGRADECIMIENTOS.

Siempre es difícil escribir agradecimientos por que hay más personas que influyen en nuestra personalidad de las que la memoria nos puede ayudar.

A mi familia: mi madre y mis hermanos (Julio y Javier) por aguantar mal humor, cansancio y hasta el no verme (bueno, yo creo que sufren si no me ven).

A mi padre, porque donde quiera que se encuentre sé que se sentiría orgulloso de lo que he logrado hasta el momento.

Al Dr. Mario Alonso Vanegas, por la paciencia y el empeño en revisar una y otra vez este escrito.

Al Dr. Sergio Gómez Llata Andrade, por que me obligó a esforzarme, y por tener el placer de operar a su lado (con enojos, gritos y todo... ya que ese es el verdadero encanto del quirófano!).

Agradezco a todos los médicos Adscritos al Servicio de Neurocirugía:  
Dr. Humberto Mateos, quien siempre tenía una anécdota interesante o rebuscada.  
Dr. Rogelio Revuelta, de quien no sólo recibí conocimiento sino también su apoyo como individuo.

A los doctores: Dr. Miguel Ramos Peek, Dr. Miguel Angel Celis, Dr. Edgar Nathal Vera, porque compartieron su conocimiento y experiencia.

Al Dr. Juan Luis Gómez Amador, por que más que adscrito siempre ha sido amigo y compañero.

A la Dra. Rosalba Vega por dedicarme su tiempo y esfuerzo para la preparación de mi Exámen de Consejo.

Al Dr. Camilo Rios, quien me apoyó con sus conocimientos y sobretodo con su amistad y por haberme presionado para publicar mi primer artículo (¡¡aunque yo me tardé mucho con sus fotos!!).

A mis "hermanas" Concepción Nava y Mireya Alcaraz, que me han enseñado que los lazos de sangre se extienden a pesar de no compartir carga genética alguna. Mis dos

“primos lejanos” Noemí Gelista (Mimicita) y el Dr. Sarug Reyes que aunque llegaron tarde, se lograron integrar a esta “*diabólica familia disfuncional*”.

A mis compañeros de residencia, a pesar de que no siempre estuvimos de acuerdo, pero nunca dejamos que una discusión nos separara (¡durante mucho tiempo claro está!)

Al servicio de enfermería quienes me vieron desvelada, cansada, y apurada... y a pesar de mi mal humor, siempre recibí un trato cordial y amistoso.

Al Servicio de Patología por aguantarme tantas horas en sus instalaciones, bajo invitación tácita.

En fin... gracias a quien llegó hasta el final de éstos agradecimientos y se toma un momento para leerlo.



## INDICE.

INTRODUCCIÓN.....	9
CLASIFICACIÓN.....	11
Crisis Parciales.....	11
Crisis Generalizadas.....	12
Síndromes epilépticos.....	14
EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA.....	16
Electroencefalograma (EEG).....	16
Monitoreo video-electroencefalográfico (video-EEG).....	16
Imágenes cerebrales.....	17
TRATAMIENTO.....	20
Farmacoterapia.....	20
Mecanismos de Acción de anticonvulsivantes.....	21
Estimulación de nervio vago.....	22
Tratamiento Quirúrgico.....	23
Esclerosis mesial temporal (EMT).....	24
Epilepsia parcial cortical lesional.....	25
Epilepsia parcial cortical no lesional.....	26
ESTUDIOS PREOPERATORIOS.....	26
Procedimientos Quirúrgicos.....	31
Tipos de Procedimientos Quirúrgicos.....	32
BIOSÍNTESIS DE CATECOLAMINAS.....	37
Aminas Biogénicas Y Epilepsia.....	38
OBJETIVOS Y METAS.....	42
HÍPOTESIS.....	42
METODOLOGÍA.....	43
Grupo ELT:.....	43
Inclusión de pacientes.....	43
Procedimiento quirúrgico.....	43
Determinación de catecolaminas.....	44
Grupo Control.....	44
RESULTADOS.....	45
Tabla 1: Valores Demográficos.....	45
Tabla 2: Fármacos Empleados.....	46
Tabla 3: Tiempo De Evolución De Crisis.....	46
Tabla 4: Manejo Quirúrgico.....	47

Tabla 5: Frecuencia de Preoperatorio y Postoperatorio .....	47
Fig 1: Resección selectiva temporal izquierda .....	48
Fig 2: RM coronal postoperatoria .....	48
Fig 3. Hipocampo y Amígdala.....	49
Tabla 6: Valores De Catecolaminas Por Región. ....	50
Gráfica 1: Valores de Serotonina vs. Controles en Amígdala e Hipocampo. ....	51
Tabla 7: Pruebas no paramétricas - Serotonina .....	51
Gráfica 2: Valores de Dopamina vs. Controles en Amígdala e Hipocampo.....	52
Tabla 8: Pruebas no paramétricas - Dopamina .....	52
DISCUSIÓN.....	53
Fig. 1: Vías dopaminérgicas.....	54
CONCLUSIONES.....	57
8) REFERENCIAS.....	58
Bibliografía.....	58
Sitios Web para Médicos.....	74
Sitios Web para Pacientes.....	74
ANEXOS.....	75
Anexo 1: Clasificación Internacional De Las Crisis Epilépticas*.....	75
Anexo 2. Clasificación Internacional de Epilepsias, Síndromes Epilépticos y Trastornos Epilépticos Relacionados * .....	77
Anexo 3. Fármacos Antiepilépticos.....	80
Anexo 4. Reacciones idiosincráticas a drogas antiepilépticas <sup>[23, 29]</sup> .....	82
Anexo 5: Escala Modificada de Engel <sup>150</sup> .....	83

## INTRODUCCIÓN.

Las crisis epilépticas son provocadas por descargas transitorias, paroxísticas y sincrónicas de grupos de neuronas en el cerebro. Aunque deben considerarse una anormalidad, las crisis pueden originarse en tejido cerebral tanto normal como anormal. La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes y puede presentarse a cualquier edad. Más del 10% de la población pueden presentar una o pocas crisis durante el transcurso de su vida. Las manifestaciones clínicas de las crisis dependen de la localización y número de neuronas involucradas en la descarga, la propagación de ésta a otras regiones cerebrales y la duración de la misma. Las crisis pueden ser provocadas por anormalidades transitorias de la función cerebral tales como hipoglucemia, hiponatremia y toxicidad a fármacos. En estas circunstancias, la persona usualmente presente una crisis única. La definición de epilepsia son las crisis recurrentes. La epilepsia ocurre en 1 - 2% de la población en general. La incidencia es mayor en la infancia, disminuyendo a su nivel más bajo en los adolescentes y adultos jóvenes, incrementándose nuevamente en el adulto mayor (1).

La epilepsia puede ser el resultado de factores tanto hereditarios como adquiridos. Las epilepsias hereditarias típicamente tienen un complejo patrón de herencia, que involucra simultáneamente varios genes, y la identidad de los genes responsables de dicha susceptibilidad aún permanece desconocida (2). En un número creciente de síndromes epilépticos hereditarios se han mostrado mutaciones de genes que codifican para proteínas de membrana que forman selectivamente poros de sodio, potasio, cloro o iones de calcio y proveen las bases para la regulación excitatoria en el sistema nervioso central. Las enfermedades que son resultado de mutaciones de los canales iónicos son conocidas como canalopatías (3).

La epilepsia adquirida es el resultado de una condición neurológica estática o crónica. Entre las causas se pueden incluir el trauma craneal, infección del

sistema nervioso central, malformaciones de estructuras cerebrales, malformaciones vasculares, infartos y tumores cerebrales.

La epilepsia tiene una incidencia de 48.7% por cada 100 000 habitantes, se presenta en un 50% antes de la adolescencia, 16.6% en adultos jóvenes y sólo 5.2% en el adulto y 1.2% en el anciano.

En México se calcula que la epilepsia tiene una prevalencia de 1.8 por cada 1000 habitantes, o sea aproximadamente existen 1.8 a 2 millones de personas que padecen epilepsia y de éstas el 20% es de difícil control (28).

## CLASIFICACIÓN

La Liga Internacional Contra la Epilepsia ha clasificado a las crisis epilépticas basándose en criterios clínicos y electroencefalográficos (ver Anexo 1). Propuesta en 1981, esta clasificación es ampliamente aceptada por neurólogos pero aún no muy bien recibida entre no-neurólogos. La clasificación divide a las crisis en tres categorías principales: parciales, generalizadas y no clasificadas (4).

### **Crisis Parciales.**

Las crisis parciales se describen como simples o complejas, dependiendo de si la conciencia permanece intacta o se ve involucrada durante la crisis (5). Las crisis parciales simples pueden originarse de cualquier región neocortical. Las manifestaciones caen dentro de cuatro categorías: motoras, sensitivas, autonómicas, o psíquicas. Los síntomas motores incluyen la mioclonía focal de una extremidad o región de la mano o cara. Los síntomas sensitivos incluyen la observación de manchas o líneas, lo que sucede durante la descarga en la corteza visual primaria. Un síntoma autonómico común en la epilepsia del lóbulo temporal medial es una sensación epigástrica. Los síntomas psíquicos pueden involucrar memoria (p.ej *dèjà vù*), y otros fenómenos complejos (5).

En las crisis parciales complejas, la descarga focal involucra regiones cerebrales encargadas del estado de alerta o se disemina ampliamente hacia dichas regiones, por lo que los pacientes pierden el estado de alerta. Aunque el nivel de conciencia del paciente es el componente clave para la definición de las crisis parciales complejas, esta información puede ser difícil de conseguir. Durante la alteración de la conciencia, los pacientes son incapaces de responder a órdenes, interactuar con su alrededor, o recordar eventos que ocurrieron durante la crisis. La conducta observada por un testigo, tal como un miembro de la familia, puede ser importante en diferenciar una crisis simple de una compleja (6).

Las crisis parciales complejas usualmente comienzan con la ausencia de movimiento y un estado estático. Los automatismos (p.ej movimientos simples de la mano), conductas oro-alimenticias (p.ej movimientos de degustación o de deglución), o alteraciones verbales pueden ocurrir al principio o durante la crisis. Si el paciente está enfrascado en una actividad motora compleja al inicio de la crisis, es posible que dicha actividad continúe, pero la exactitud de la misma se deteriorará. Una crisis es estereotipada cuando las conductas son las mismas o similares durante cada crisis. Al final de la crisis el paciente puede estar momentáneamente confundido, fatigado o desorientado (7).

Las crisis parciales complejas preceden la pérdida de conciencia con síntomas sensitivos, autonómicos o psíquicos. Estos síntomas se refieren como un aura.

Las crisis parciales simples y complejas pueden generalizarse secundariamente y producir una crisis tónico-clónica. La diseminación de la descarga desde un área localizada hacia el resto del cerebro es común, pero clínicamente, la mayoría de las crisis parciales no progresan a secundariamente generalizadas. Debido a que la manifestación focal de una crisis secundariamente generalizada no es identificada frecuentemente por el observador o recordada por el paciente, lo mejor es asumir que toda crisis diagnosticada de novo como tónico-clónica generalizada, se origina de un foco hasta que dicho proceso puede ser excluido (8). Entre los procesos focales a considerarse en un adulto con inicio reciente de crisis parciales ó tónico-clónicas se incluyen los tumores, los infartos y las infecciones.

### **Crisis Generalizadas**

Las crisis generalizadas provocan un amplio espectro de características de patrón no-convulsivo que pueden ir desde una ausencia, pasando por mioclonías, hasta desarrollar una crisis tónico-clónica (4). Las crisis de ausencia,

manifestaciones de un síndrome epiléptico que inicia en la infancia, son breves, con duración usual de 10 segundos o menor. Las crisis no son precedidas por aura o seguidas de efectos post-ictales. Durante una crisis de ausencia se presenta un patrón electroencefalográfico característico de descargas espigonda a 3/segundo. Esta anomalía del electroencefalograma (EEG) puede activarse deliberadamente mediante la hiperventilación. Los EEG's interictales pueden mostrar crisis de ausencia inadvertidas o descargas breves (usualmente de duración menor a 3 segundos) de la descarga generalizada. Los pacientes con tales anomalías pueden tener función intelectual y neurológica normal.

Las crisis de ausencia atípicas difieren de las simples en que el inicio ocurre a edad más temprana, el EEG interictal es anormal, y las descargas del EEG son más lentas de 3/seg. Los pacientes con estas crisis también tienen crisis atónicas y mioclónicas. Los pacientes con crisis de ausencia atípicas usualmente sufren retardo en algunas funciones psico-motoras.

Las mioclonías consisten en contracciones cortas y esporádicas de músculos específicos o grupos musculares. La mioclonía hipnagógica es común y normal. La mioclonía focal puede ser producida por lesiones destructivas del tallo cerebral o la médula espinal. Otras causas de mioclonías focales o difusas pueden ser las enfermedades metabólicas, hipoxia, procesos tóxicos, y enfermedades infecciosas. La mioclonía asociada con epilepsia comúnmente es simétrica. Las crisis mioclónicas pueden ser producidas por alteraciones diferentes de la disfunción cerebral primaria, entre las que se incluyen enfermedades metabólicas o trastornos genéticos como la enfermedad de Lafora.

Las crisis atónicas involucran la pérdida súbita del tono postural y pueden producir caídas, con trauma craneal o corporal. Este tipo de crisis refractarias a tratamiento usualmente se asocian con el síndrome de Lennox-Gastaut.

Las crisis tónico clónico-generalizadas son el tipo más común de crisis generalizadas. Se caracterizan por la pérdida de conciencia asociada con apnea, contracciones violentas de la musculatura del tronco y las extremidades. Frecuentemente, los pacientes pueden presentar incontinencia vesical o trauma bucal. Presentan sialorrea, y tanto la frecuencia cardíaca como la presión sanguínea se incrementa durante la crisis. Generalmente inician con una fase tónica, ésta dura usualmente varios segundos y es seguida por una fase clónica, en la que hay contracciones rítmicas de las extremidades, que inician con una frecuencia alta, y movimientos de baja amplitud, los cuales disminuyen gradualmente en frecuencia por algunos segundos hasta algunos minutos. Algunos paciente pueden presentar crisis sólo tónico o sólo clónicas. Después de violentas contracciones musculares, el paciente entra en una fase post-ictal en la que se restablece la respiración, y sigue una recuperación gradual del estado de alerta. El paciente puede permanecer confundido por algunos minutos y usualmente se queja de cefalea y dolor muscular. Si no es posible localizar una lesión cerebral estructural, se refiere como una crisis secundariamente generalizada. Cerca del 75-85% de las crisis en adultos son precedidas por crisis parciales.

### **Síndromes epilépticos.**

En 1989, la Liga Internacional Contra la Epilepsia reconoció que muchos pacientes con crisis tienen anomalías cerebrales que afectan su calidad de vida independientemente de la epilepsia como tal. Esta clasificación (4) reconoce que un síndrome epiléptico incluye no sólo una conducta durante la crisis sino también cambios en el EEG, así como en el desarrollo mental y motor del paciente, y la historia familiar (ver Anexo 2). Debido que el repertorio de manifestaciones de las crisis es limitado, tipos similares de crisis pueden encontrarse como componentes de diferentes síndromes con diferentes pronósticos. El diagnóstico de un síndrome epiléptico específico requiere estudios repetidos, evaluación del desarrollo, y revisión de las respuestas al tratamiento.

Los síndromes son considerados benignos o progresivos. Estos términos usualmente se aplican al desarrollo intelectual y a la supervivencia. Aunque algunos síndromes convulsivos son benignos en su impacto sobre la función intelectual, requieren tratamiento a largo plazo con fármacos anticonvulsivos.

## **EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA**

Mientras que la historia del paciente es la base para la caracterización de las crisis, algunos estudios de laboratorio son requeridos para establecer el diagnóstico, esquema de tratamiento y pronóstico. La mayoría de pacientes con epilepsia tienen más de un tipo de crisis. El integrar los datos clínicos y de laboratorio permiten al médico identificar el síndrome epiléptico involucrado, lo que provee una poderosa herramienta para el cuidado del paciente (5).

### **Electroencefalograma (EEG)**

El EEG es un registro gráfico o electrónico de la actividad fisiológica cerebral amplificada obtenida de electrodos superficiales adheridos en la piel cabelluda cráneo del paciente. Los patrones focales o generalizados que interrumpen los patrones de fondo confirman el diagnóstico. Debido a que la actividad epileptiforme se incrementa durante el sueño, el registro del EEG es mejor cuando al paciente se le depriva de sueño, permitiéndole dormir durante el estudio. Los pacientes con crisis parciales que se originan en las estructuras mediales del lóbulo temporal pueden tener un registro normal de EEG en el estudio inicial, siendo necesaria la realización de EEG's repetidos para obtener un estudio confirmatorio. Los patrones diagnósticos incluyen espigas focales, ondas agudas, o complejos espigas-ondas. Las anormalidades generalizadas van desde el rango de la supresión momentánea del ritmo de base hasta los clusters (racimos) de espigas rápidas, llegando incluso al patrón clásico de las ausencias de espiga onda lenta a 3 ciclos/seg característica.

### **Monitoreo video-electroencefalográfico (video-EEG)**

En la mayoría de pacientes, el EEG provee suficiente información diagnóstica. Sin embargo en algunos pacientes selectos con crisis recurrentes que son refractarios al tratamiento médico, la combinación del EEG y el video pueden ayudar a confirmar el diagnóstico y clasificar el tipo de crisis, así como a descartar

trastornos fisiológicos o psicológicos que pudieran confundirse con epilepsia. El video-EEG puede ser realizado en un paciente externo o en una unidad de monitoreo fisiológico (13)

### **Imágenes cerebrales.**

Debido a que la epilepsia es un síntoma, particularmente en adultos, debe excluirse toda enfermedad tratable durante la evaluación diagnóstica inicial. Una imagen de tomografía computada (TC) revelará si el paciente tiene lesiones que requieran tratamiento urgente, pero la resonancia magnética (RM) es el método preferido para estudiar las estructuras cerebrales en el paciente con epilepsia; siendo ésta parte del estudio de rutina en los pacientes con epilepsia de difícil control. En los pacientes con crisis parciales complejas de difícil control que se originan del lóbulo temporal se puede evidenciar patológicamente atrofia o esclerosis como la lesión focal más común (110), el detectar tales lesiones es un factor pronóstico (14). Los cambios en la RM en estos pacientes consisten característicamente en el incremento de la intensidad de señal y pérdida del detalle de la estructura hipocampal con atrofia. Los estudios de RM cualitativos ayudan en la identificación de la atrofia hipocampal (15).

La RM es tanto específica como sensible en pacientes con crisis parciales, permitiendo un diagnóstico no invasivo a través de la detección de varias lesiones específicas (16). Entre estas lesiones se incluyen cambios neoplásicos tales como los gliomas de bajo-grado y el ganglioglioma así como tumores neuroepiteliales. Entre los cambios vasculares se incluyen las malformaciones arteriovenosas, hemangiomas cavernosos, angiomas venosos y teleangiectasias. Así mismo se incluyen anomalías del desarrollo como alteraciones de la migración neuronal (lisisencefalia, paquigiria, heterotopias laminares o en banda y heterotopias subependimarias). Entre las lesiones menos frecuentes se incluyen displasia focal cortical, polimicrogiria, heterotopia focal subependimaria y esquisencefalia (16)

Las técnicas de imagen que muestran la función cerebral juegan un papel importante en la evaluación de la epilepsia. Entre tales técnicas se incluyen la RM funcional, la magnetoencefalografía (MEG), la espectroscopia, la tomografía por emisión única de fotones (SPECT), y la tomografía por emisión de positrones (PET) (17)

El uso de RM funcional para evaluar al paciente con epilepsia es un desarrollo reciente. Esta puede detectar cambios transitorios focales o regionales del flujo sanguíneo cerebral asociados con actividad epiléptica. La técnica es promisoría en el abordaje preoperatorio de candidatos para manejo quirúrgico (17, 18)

La espectroscopia mide la concentración de varias sustancias dentro del cerebro, ofreciendo una manera de obtener información metabólica en los pacientes con epilepsia. Puede emplearse para detectar incremento en la concentración de fosfato inorgánico, alteraciones del pH, y disminución de los niveles de monoesterasas. La alteración del N-acetyl-aspartato, colina y fosfocreatina/creatina y el incremento postictal de la concentración de ácido láctico puede ayudar a la localización del foco de inicio de las crisis (19)

El SPECT revela en algunos pacientes disminución del flujo sanguíneo en la región que origina la crisis (20), sin embargo su uso interictal es de poco valor, siendo más útil la realización del mismo en periodo ictal, (especialmente en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal) en quienes otras técnicas de imagen no arrojasen resultados.

Anteriormente, se utilizaba el PET con 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-deoxi-glucosa (FDG) para detectar el área epileptogénica susceptible de manejo quirúrgico. En pacientes con crisis parciales complejas o de origen en el lóbulo temporal, el PET puede revelar hipo-metabolismo interictal, dependiendo de la duración de la epilepsia (21, 30). Muchas veces éste hipo-metabolismo anormal es más amplio e

involucra no sólo el hipocampo sino también los lóbulos temporal, frontal y parietal, así como el tálamo y los núcleos grises centrales (112-113). Sin embargo las bases para este hipo-metabolismo interictal aún no son claras (111). Por lo que los estudios de PET investigando otras vías metabólicas pueden ser útiles para la mejor comprensión de la fisiopatología de las anomalías funcionales interictales observadas con FDG en epilepsia de difícil control. En la actualidad, con los avances en la tecnología de RM, el valor del PET es limitado a pacientes selectos con resultados normales de RM (17).

## **TRATAMIENTO.**

Históricamente, la farmacoterapia con anticonvulsivantes se ha mantenido como el tratamiento de elección para las crisis. Sin embargo, recientemente, las opciones no-farmacológicas han ganado terreno. Algunos pacientes son candidatos para otro tipo de tratamientos.

### **Farmacoterapia.**

Los fármacos anticomiciales, usualmente referidos como antiepilépticos, han estado disponibles por cerca de un siglo. Sin embargo, la era moderna de la terapia anticonvulsiva se remonta a principios del siglo 20, con la introducción del fenobarbital. En los Estados Unidos más de dos docenas de agentes están clasificados como anticonvulsivantes. La mayoría fueron introducidos antes de 1980, pero nuevos fármacos han obtenido una licencia para manejo de epilepsia en la década de los 90's. El tratamiento farmacológico debe dirigirse tanto al control de crisis y, como a corregir la enfermedad o trastorno subyacente. Los fármacos pueden emplearse brevemente, o bien requerirse tratamiento a largo plazo dependiendo del origen de las crisis.

El tratamiento con anticonvulsivantes debe seguir ciertos principios básicos. La terapia debe iniciarse con un solo fármaco. El control de crisis debe obtenerse, de ser posible, incrementando la dosis de este agente antes que añadiendo un segundo fármaco. La monoterapia controla las crisis en cerca del 60% de los pacientes recientemente diagnosticados con epilepsia. En el resto de los casos, el control puede ser difícil desde el principio (9).

El uso de dos o más fármacos en combinación debe evitarse de ser posible, pero la combinación racional de fármacos suele ser útil al fallar la monoterapia. La selección de fármacos debe ser dirigida según el tipo de crisis, la clasificación del síndrome epiléptico, y las interacciones entre los mecanismos de acción y los efectos adversos de los fármacos (9). Los cambios de dosis deben realizarse en

base a la respuesta clínica del paciente más que a en los niveles séricos del mismo, siendo el control inadecuado de las crisis indicador para incrementar la dosis y la toxicidad del fármaco un indicador para disminuir la misma.

### **Mecanismos de Acción de anticonvulsivantes.**

Los fármacos antiepilépticos logran el control de las crisis disminuyendo la excitabilidad neuronal o mejorando la inhibición de los neurotransmisores. Esto se obtiene alterando elementos intrínsecos de la membrana, tales como el sodio, potasio y la conductancia del calcio a través de los canales iónicos, o afectando la actividad de varios neurotransmisores, tales como el ácido  $\gamma$ -aminobutírico, glutamato, u otros neurotransmisores que participan en la actividad convulsiva.

Entre los fármacos que en concentraciones terapéuticas actúan en los canales de sodio tenemos a la fenitoína, carbamacepina, primidona, valproato y lamotrigina (10). Debido a que bloquean el canal de sodio gradualmente y en proporción a su rango de descarga neuronal tienen poco efecto sobre la actividad neuronal normal. Sin embargo, durante la descarga de alta frecuencia, que típicamente ocurre al inicio de la crisis, retrasan la reactivación del canal de sodio y producen un incremento del efecto inhibitorio en el potencial de acción hasta que el disparo se bloquea completamente.

Algunos fármacos anticonvulsivantes actúan tanto en el canal de sodio como en el de calcio, tales como la fenitoína, carbamacepina, valproato, lamotrigina y zonisamida (10). Entre los fármacos que actúan en los canales de calcio, se incluyen la etosuximida y el fenobarbital. La etosuximida bloquea las corrientes de calcio mediadas por los canales de calcio tipo-T en forma voltaje dependiente. Este efecto al parecer actúa como un marcapasos en las neuronas talámicas y puede ser importante en las crisis de ausencia. El valproato y la lamotrigina también son efectivas en las crisis de ausencia, sin embargo aún debe determinarse si su eficacia está determinada debido a la acción sobre los canales

de calcio tipo-T ó si se trata de otro mecanismo de acción. El bloqueo de la corriente de calcio, puede ser un efecto menos específico que afecta la excitabilidad neuronal y la propagación de la actividad convulsiva.

Los fármacos que alteran la función sináptica actúan primariamente mejorando la inhibición neuronal mediada por GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico), se incluyen el fenobarbital y las benzodiazepinas. Cada uno de estos fármacos actúa por un mecanismo diferente para incrementar la influencia del GABA en el SNC (11). Las benzodiazepinas incrementan la frecuencia de la apertura de canales receptores de GABA<sub>A</sub> mediados por GABA, y los barbitúricos incrementan la duración de apertura de los canales. Una estrategia diferente para incrementar el GABA extracelular es el uso de inhibición o transportadores. La tiagabina retrasa la recaptura de GABA en la hendidura sináptica, mejorando efectivamente el efecto del GABA antes de la liberación sináptica. La vigabatrina, incrementa la concentración de GABA por vinculación irreversible de la GABA transaminasa (12).

Los mecanismos de acción de los antiepilepticos no están completamente comprendidos. Algunos pueden afectar la conducción iónica, y otros afectan directa o indirectamente procesos mediados por neurotransmisores diferentes del sistema GABA; estas acciones pueden ser importantes por sus implicaciones clínicas. Por ejemplo, el topiramato y felbamato pueden bloquear receptores de glutamato para interferir con la excitación (12), requiriéndose mayor investigación en este campo para comprender y definir los mecanismos moleculares y celulares de sus sitios de acción.

### **Estimulación de nervio vago.**

La estimulación crónica intermitente del nervio vago ha demostrado efectos antiepilepticos agudos y crónicos. Los efectos agudos son el resultado de la transmisión polisináptica y activación de vías claves inhibitorias; los efectos crónicos pueden ser el resultado de cambios persistentes en los

neurotransmisores o cambios en la actividad sináptica tanto cortical como subcortical.

La estimulación del nervio vago (ENV) constituye actualmente el segundo tratamiento más común para la epilepsia en los Estados Unidos de América, solo después de los fármacos. Los aparatos de ENV fueron aprobados por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) en 1997, y hasta el momento se han implantado cerca de 16 000 alrededor del mundo (22).

Entre los criterios para el uso de ENV se incluyen crisis de inicio parcial que persisten a pesar de manejo farmacológico adecuado con dos o tres fármacos, y pacientes que no son buenos candidatos para manejo quirúrgico. En los Estados Unidos, el uso se ha limitado para pacientes mayores de 12 años, aunque en la Unión Europea no hay límite de edad, si bien el tamaño del implante constituye un límite para su uso en niños menores de 3-4 años (23).

### **Tratamiento Quirúrgico**

Existen varias razones para considerar el tratamiento quirúrgico en pacientes con epilepsia. Primero, los pacientes con epilepsia de difícil control que presentan crisis parciales frecuentes, aproximadamente el 15% de los casos, presentan alguna mejoría en la frecuencia de las crisis al conservar las concentraciones plasmáticas en rangos terapéuticos, sin embargo, según una evaluación de 5-10 años, y ninguno se ve libre de crisis (30, 31). Segundo, es bien conocido que las crisis epilépticas dan como resultado final la pérdida neuronal con desarrollo temprano de deterioro mental (32-35). Tercero, la tasa de mortalidad para pacientes con epilepsia es mayor a la tasa ajustada por edad (36). La localización exacta del área epileptogénica a researse ofrece la posibilidad de un tratamiento curativo para los pacientes con epilepsia parcial y resistencia a fármacos, los cuales constituyen al menos el 20% de pacientes con crisis parciales (37)

El tratamiento quirúrgico es una opción para pacientes en los que no ha habido respuesta al tratamiento convencional con fármacos anticonvulsivos, o que han presentado efectos adversos a los mismos y cuyas crisis tienen un origen focal, en tejido que puede ser resecado sin provocar una discapacidad (24). La epilepsia puede asociarse con una lesión estructural en la región de inicio de la crisis. La presencia de tejido epileptogénico en el hemisferio dominante, y la presencia de crisis parciales complejas que se originan en tejido extra-temporal requieren un abordaje especial. La detección de descargas bilaterales, el desarrollo secundario de crisis generalizadas, y el inicio ocasional de una crisis en tejido contralateral añaden complejidad al abordaje quirúrgico (25).

Son tres los tipos de epilepsia parcial resistente a manejo farmacológico que son indicativos de cirugía: (a) esclerosis mesial temporal; (b) epilepsia parcial cortical lesional; (c) epilepsia parcial cortical no-lesional (30).

### **Esclerosis mesial temporal (EMT).**

La esclerosis mesial temporal es la causa más frecuente de epilepsia de lóbulo temporal de difícil control. La esclerosis mesial temporal parece relacionarse con un daño al cerebro antes de los 4-5 años de edad (30). El síndrome se puede relacionar a crisis febriles, seguidos por un período de latencia libre de crisis con duración de varios años antes del inicio de las crisis incontrolables. El síndrome puede ser secundario a otros trastornos como infecciones, crisis febriles o estatus epilepticus y también se puede relacionar con alteraciones de la migración neuronal tales como heterotopias o disgenesia (38).

El síndrome se acompaña de pérdida neuronal en ciertas áreas del hipocampo (32) con reorganización de las fibras musgosas. Estos cambios no se encuentran en relación con tumores, y raramente se aprecian posterior a trauma (39). Antes de una resección de lóbulo temporal es importante lateralizar y focalizar el área de inicio ictal mediante la visualización de la crisis y el registro de EEG. Debe haber una actividad rítmica específica de 5-7 Hz. No importa si se

encuentra al principio o después de cierta latencia. La confiabilidad es la misma. La única excepción son cambios iniciales en otro lado. Si hay cambios difusos del mismo lado o cambios simétricos difusos bilaterales y el patrón característico se aprecia dentro de los 30 segundos, es un buen signo de localización, y debe, por lo tanto, ser confirmado por otros métodos. El paciente puede entonces proceder a la cirugía. La atrofia hipocampal es otro criterio de decisión (30).

Pueden apreciarse pequeñas heterotopias en la neocorteza de pacientes con epilepsia de lóbulo temporal, ocasionalmente acompañada por esclerosis hipocampal, con crisis de inicio en el hipocampo. Estas malformaciones pudieran ser sólo marcadores de la tendencia a desarrollar esclerosis hipocampal. No ha sido probado que estas pequeñas malformaciones sean epileptogénicas. Los hamartomas también pueden acompañarse de esclerosis hipocampal. Los pacientes con neoplasias tales como los gliomas, nunca muestran esclerosis mesial temporal (30)

### **Epilepsia parcial cortical lesional.**

En la epilepsia parcial lesional cortical sólo se requiere la documentación por EEG para demostrar el área epileptógena, es decir espigas interictales e inicio ictal en los trazos convencionales. La pregunta es cuándo es posible remover el área epileptogénica sin riesgo de dañar la corteza primaria. Si esto es factible, es posible proceder a la cirugía y removerlo. Si es necesario el mapeo cortical, debe realizarse electrocorticografía (EcoG); el 10-15% de pacientes con epilepsia de lóbulo temporal resistente a fármacos, poseen neoplasias, la mayoría de origen glial. También pueden encontrarse meningiomas o schwannomas. Los hamartomas y heterotopias constituyen el 15-20% de los hallazgos patológicos (30).

## **Epilepsia parcial cortical no lesional.**

Algunos pacientes con crisis parciales complejas no tienen esclerosis hipocampal u otras lesiones estructurales. Las crisis inician en la neocorteza temporal. La RM no demuestra atrofia hipocampal. La resección mesial no está indicada en estos pacientes. Una resección neocortical extensa puede ser la intervención quirúrgica en tales casos. La extensión se determinará mediante electrocorticografía intra-operatoria o con registros extra-operatorios por rejillas o bandas.

El problema con estos pacientes es que la ganancia es menor que en otros tipos de epilepsia, ya que sólo el 30-40% de pacientes quedan libres de crisis. Esta es un área de estudio prometedora, en la frontera del conocimiento de la cirugía de epilepsia en el momento actual, que incrementará nuestro entendimiento de epilepsias corticales no lesionales. Debe de existir un gran número de explicaciones para este tipo de epilepsia. Una explicación es que es difusa y no un foco de epilepsia, y pudiera ser multifocal. Otra explicación es que se tratase de una epilepsia lesional, pero la lesión es tan pequeña que no puede evidenciarse. Una tercera posibilidad es que se trata de la misma esclerosis hipocampal.

## **ESTUDIOS PREOPERATORIOS.**

Los estándares actuales para cirugía requieren la localización de la zona epiléptica por varios medios. La demostración de anomalías focales por EEG es un *sine qua non* en pacientes considerados para cirugía de epilepsia. Por lo tanto el EEG es, el primer estudio requerido en la selección de pacientes para cirugía de epilepsia (30).

Al momento de la evaluación normalmente existen una serie de registros de EEG. El registro interictal es seguido de registros ictales. Un EEG ictal temporal esfenoideal bien definido puede identificar correctamente un área temporal

ipsilateral. Una frecuencia de 5 Hz o mayor es máxima en localización temporal o esfenoidal, y puede predecir correctamente un área epileptogénica ipsilateral en el 82% de los pacientes, verificándose posteriormente por electrodos profundos (40).

Con la resonancia de alta resolución, con cortes de 1.5-3mm, es posible diagnosticar displasia, heterotopias y tumores benignos, tales como hamartomas y gliomas, que usualmente pueden pasar inadvertidos en la TC. Por lo tanto, todos los pacientes con epilepsia parcial inexplicada deben someterse a un estudio de RM.

Los hallazgos en la epilepsia de lóbulo temporal incluyen atrofia hipocampal unilateral, incremento de la señal en el hipocampo y atrofia de la sustancia blanca adyacente al lóbulo temporal. El hipocampo derecho usualmente es discretamente de mayor tamaño que el izquierdo (41). En los pacientes con epilepsia de lóbulo temporal, el hipocampo es más pequeño en el lado en que se localiza el foco epiléptico.

Existe una correlación estadísticamente significativa entre el tamaño del hipocampo en RM y la densidad neuronal en el cuerno de Ammon en las capas CA3 y CA4 y la capa de células granulares del hipocampo (42). Similarmente, se ha encontrado una correlación entre el tamaño del hipocampo y algunos hallazgos neuropsicológicos (43).

Con la introducción del análisis volumétrico de la amígdala y el hipocampo el valor de la RM se ha incrementado significativamente, dado a que éste método es más exacto que el análisis visual cualitativo. La investigación volumétrica tiene correlación con el EEG en el 92% de los casos, mientras que el análisis cualitativo sólo da la localización exacta en cerca del 56% de los casos (30).

En los pacientes operados de epilepsia de lóbulo temporal hay una clara correlación entre la severidad de la esclerosis mesial temporal, determinado por histología, y la reducción del volumen y asimetría del hipocampo (30).

El estudio volumétrico mejora el rango diagnóstico de la RM en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal sin lesión estructural (como en el caso de un tumor o displasia) (44).

Las medidas combinadas de amígdala e hipocampo muestran lateralización en 93% de los pacientes, la cual es consistente con el resultado lateralizado de un EEG. Los estudios volumétricos combinados con otros métodos no invasivos, disminuyen la necesidad de estudios invasivos en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal (45-46). Spencer y cols (47) han investigado la sensibilidad y especificidad de los métodos volumétricos en un grupo de pacientes con epilepsia refractaria y epilepsia del lóbulo temporal mesial, diagnosticados por EEG intracraneal de crisis espontáneas. La atrofia hipocampal demostrada por volumetría por RM fue sensible en un 75% y específica en un 64% para epilepsia ipsilateral temporal medial. La atrofia hipocampal se correlacionó con la duración de la epilepsia. La RM fue mejor que otros métodos no invasivos cuyos rangos de sensibilidad eran del 41-73% y especificidad 45-65% para un ictus de inicio temporal. Ninguno de los otros métodos presentaban una combinación buena de sensibilidad y especificidad.

La volumetría por RM del hipocampo es un método no invasivo valioso de localización en epilepsia de difícil control, el cual provee un campo de precisión que sobrepasa los métodos no invasivos usados para la predicción del inicio temporal mesial de las crisis (47). Los pacientes con epilepsia focal extra temporal o epilepsia generalizada no muestran reducción en el tamaño hipocampal o asimetría alguna (48)

Aunque se han empleado tanto el EEG (tanto ictal como interictal) como la electrocorticografía intraoperatoria, estos métodos pueden fallar para proveer una adecuada lateralización o localización. La TC usualmente es sustituida por la RM en pacientes con epilepsia. La razón de esto es que la mayoría de los pacientes son diagnosticados incorrectamente con TC debido a la baja sensibilidad de este método, y se emplea solamente en pacientes en los que no se pueda realizar una RM por contraindicaciones específicas inherentes al procedimiento (30).

La espectroscopía por RM (ERM) también tiene utilidad diagnóstica en el estudio de pacientes con epilepsia de lóbulo temporal. El N-acetil-aspartato (NAA) es un metabolito, encontrado sólo en neuronas, el cual puede ser determinado por la (ERM) (30). De esta manera los sitios con niveles menores de NAA se correlacionan con pérdida neuronal. Por otro lado colina y creatina se encuentran en células gliales por lo que se aumento relativo indica zonas de gliosis.

El lado con los niveles más bajos de NAA, correlaciona con el lado de localización del foco epiléptico. La lateralización se basa con la relación NAA/creatina tiene correlación con atrofia de la amígdala y el hipocampo. La ERM puede mostrar pérdida neuronal regional o lesión y se correlaciona con EEG con lateralización estructural en epilepsia de lóbulo temporal (49)

Otras opciones vanguardistas en el estudio preoperatorio se refieren a las modalidades metabólicas de imagenología. El PET es un método valioso en el diagnóstico, encontrando hipometabolismo interictal en un gran proporción de casos (30, 50). Por esto ayuda en la identificación de la lateralización, aunque no es específica en cuanto a la focalización. Es casi imposible distinguir entre focos mediales y laterales del lóbulo temporal, no debido a la sensibilidad sino a que el área de hipometabolismo es mayor que la zona epileptogénica. No es útil en registros ictales, y tal vez ésta sea la razón por la que se usa en pocos lugares. Otra buena razón es su costo (30). En espasmos infantiles el PET puede distinguir cambios focales tales como displasia, mientras que el EEG muestra cambios

anormales difusos sin localización focal. Es aquí donde el PET puede delinear una resección cortical. El PET suele ser negativo en epilepsias corticales no lesionales.

La localización de la memoria y el lenguaje también es importante. La prueba de Wada o prueba de amobarbital sódico (amital), desarrollada por Juhn Wada (51) consiste en la inyección de amital en la arteria carótida interna, y se usa para localización del centro del lenguaje y eventualmente para evaluar la función de la memoria (52). Esta prueba constituye un valor predictivo para el pronóstico de la cirugía (53, 54). Los estudios neuropsicológicos se llevan a cabo mediante con una batería de pruebas estandarizadas. Una parte esencial de la investigación es la función de la memoria. Es relativamente sencillo encontrar problemas de memoria en pacientes con afección del lóbulo temporal izquierdo, especialmente el hipocampo izquierdo. Sin embargo es más difícil mostrar datos cuando el afectado es el lóbulo temporal derecho. Se traza asimismo una línea basal que sirva como comparación para el seguimiento posterior a la cirugía.

En ocasiones es necesario la implantación de electrodos intracraneanos si el EEG no provee una lateralización adecuada, aunque se explora actualmente las imágenes funcionales (17) debido a la morbilidad asociada con estudios invasivos de electrodos.

La realización de EEG intracraneal está contraindicado cuando: (1) la RM muestra un proceso ocupativo (tal como un glioma o un angioma cavernoso) y el EEG convencional es consistente con dicha localización, sin tomar en cuenta el resultado del SPECT o de los estudios neuropsicológicos; (2) la RM muestra atrofia hipocampal, y el EEG convencional muestra cambios focales en la porción anterior o medial del lóbulo temporal, y no hay una inconsistencia significativa con la localización de SPECT o neuropsicología; (3) la RM es normal, pero el EEG interictal e ictal muestra cambios localizados a la porción anterior o medial del lóbulo temporal, y la localización se confirma por SPECT o estudios neuropsicológicos.

El estudio invasivo está indicado cuando: (1) el EEG de superficie no localice un evento, que documentado por RM muestra un proceso ocupativo o atrofia hipocampal; (2) el EEG de superficie muestra localización en el lóbulo temporal pero otros estudios no pueden confirmar éste hallazgo; (3) hay más de una lesión en las imágenes de RM; (4) el mapeo funcional es necesario, debido a una posible lesión epileptogénica adyacente a áreas corticales indispensables, tales como el centro del lenguaje o el área de la mano (55)

### **Procedimientos Quirúrgicos**

El procedimiento quirúrgico más comúnmente realizado es la lobectomía temporal. Posterior al mismo aproximadamente el 70% de los pacientes permanecen sin crisis, y un 20% adicional muestra una mejoría marcada. Histopatológicamente se ha demostrado en al menos el 60% de los pacientes cambios escleróticos en el hipocampo resecaado. Los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado un rango fijo de crisis recurrentes posterior a lobectomía temporal, en los pacientes que no reciben anticonvulsivantes en el período postoperatorio (26). El objetivo del procedimiento no es eliminar el uso de fármacos, sino eliminar las crisis. Los pacientes pueden ser capaces de reducir el número de anticomisiales o disminuir la dosis, pero aquellos que permanecen bajo el mismo régimen de fármacos, generalmente mejoran su calidad de vida.

Las complicaciones asociadas a la cirugía resectiva permanecen bajas y son generalmente aceptables. Un déficit cuadrantanóptico superior en el campo visual puede ocurrir en pacientes que se someten a una lobectomía temporal clásica. La hemiparesia permanente se ha reportado en el 2.4% de los pacientes, y la mortalidad varía del 0 – 1.7% (24). Sin embargo, de acuerdo a los estándares internacionales hoy día debe mantenerse y se mantienen en los centros especializados una morbilidad menor al 2% con una mortalidad de 0% en epilepsia de lóbulo temporal.

Existen otros procedimientos tales como las resecciones extratemporales, sección del cuerpo calloso y hemisferectomía funcional. La callosotomía es un procedimiento paliativo para pacientes que han sufrido lesiones secundarias a caídas durante las crisis (27), sin embargo está siendo suplantada por el EV.

## **Tipos de Procedimientos Quirúrgicos**

### **1. Corticectomía.**

Este procedimiento consiste en la resección de alguna lesión cortical que está provocando epilepsia, incluyendo en algunos casos el tejido. El tipo de patología comúnmente observado en estos casos son malformaciones vasculares, tumores corticales, áreas de gliosis secundarias a trauma, corteza epileptógena secundaria a infarto cerebral y en nuestro medio cisticercos calcificados o vesiculares que hacen las veces de una zona irritativa provocando las crisis. Esta técnica se puede realizar con electrocortigrafía transoperatoria y en los casos en los que las lesiones son pequeñas o de difícil delimitación se puede emplear guía estereotáctica. Este procedimiento tiene excelentes resultados cuando hay una lesión cortical demostrable tanto por estudios de imagen como neurofisiológicos.

### **2. Lobectomía.**

La más realizada es en el lóbulo temporal, sin embargo se pueden llevar a cabo resecciones aprietales frontales y occipitales en los casos que así se requiera. La lobectomía temporal fue descrita por Penfield y Flanigin en 1950 (85) y actualmente es el procedimiento más usado en cirugía de epilepsia en adultos, aun cuando se han tenido excelentes resultados en niños, se prefiere no realizarla antes de la adolescencia. Los avances en la neuroimagen han facilitado la selección de los pacientes. La Tomografía por Emisión de Positrones ha demostrado disfunción temporal difusa y la Imagen por Resonancia Magnética es capaz de identificar las estructuras mesiales, lo cual permite que lesiones resecables tales como hamartomas, gangliogliomas, hipocampal puedan ser

identificadas. La técnica quirúrgica puede variar desde una lobectomía temporal anterior clásica hasta una amigdalohipocampectomía selectiva.

Esencialmente existen dos tipos diferentes de cirugía en epilepsia de lóbulo temporal. Una involucra cirugía que anatómicamente es la misma en todos los casos. Este es la lobectomía temporal estándar, 4-4.5 cm a partir del polo temporal a la línea de resección en el giro temporal medio en el hemisferio dominante y 1cm más en el no-dominante (56-57), amigdalohipocampectomía (58) e hipocampectomía radical (59).

La racionalización es remover el tejido patológico y la presunción, de que el tejido patológico se localiza en el mismo sitio, en todos los casos de epilepsia de lóbulo temporal. Aún más se asume que la corteza motora y el centro del lenguaje, los cuales no deben tocarse durante la cirugía, tienen exactamente la misma localización en todos los pacientes, por lo que es posible evitarlos con tan solo tomar en cuenta algunos puntos anatómicos específicos.

El otro principio involucra una resección individual, la cual se realiza de acuerdo a la fisiopatología y la localización de la corteza en cada caso en individual. Para usar este método es necesaria la información obtenida por corticografía intraoperatoria o extra-operatoria obtenida mediante electrodos, tiras o gradillas colocadas intracranealmente. Este procedimiento subraya la importancia de la fisiopatología individual al localizar cambios interictales, inicio ictal y mapeo de funciones esenciales por cambios eléctricos inducidos en la función motora y de lenguaje.

Una diferencia fundamental entre el método de monitoreo electrográfico intraoperatorio y el extraoperatorio, es la importancia que toman las espigas interictales. Usualmente durante el monitoreo intraoperatorio las espigas interictales son la única base para la identificación del tejido epileptogénico (60).

La mayoría de los pacientes con crisis parciales complejas de difícil control tienen un proceso focal, usualmente en el lóbulo temporal. Pueden encontrarse pequeños gliomas de bajo grado, hamartomas, displasia cortical o angiomas cavernosos. Previamente se ha discutido la utilidad de la resección de dicho proceso (61). Los tumores cerebrales primarios ocasionan crisis convulsivas del de los casos, Existe un consenso general de que un paciente con evidencia de una lesión tumoral puede presentar epilepsia por la propia lesión en un 20-45% (62, 122). La lesión neoplásica por sí misma produce diversos efectos en el tejido subyacente no tumoral que pueden producir epilepsia relacionada al tumor, sin embargo, las bases fisiopatológicas subyacentes aún no se comprenden totalmente (123).

### **3. Transección subpial múltiple.**

En 1989, Morrell y cols (63) describieron la transección subpial múltiple (MST) como una técnica para abolir la actividad epileptogénica dentro de la corteza funcional vital sin destruir dicha función. La construcción teórica subyacente se basa en la hipótesis de que para iniciar una crisis, la corteza epileptogénica requiere una "masa crítica" de neuronas sincronizadas adyacentes (64). Este procedimiento está basado en el concepto de que las funciones corticales están organizadas en columnas verticales, mientras que la diseminación de las crisis es a través de conexiones horizontales. Al interrumpirse las conexiones laterales interneuronales, la corteza epileptogénica puede aislarse en bloques anatómicamente restringidos, menores a su "masa crítica (65). Al mantener las conexiones de entrada-salida a las estructuras subcorticales, la función cortical se preserva. Generalmente se utiliza en el área motora donde sería imposible realizar una corticectomía por las secuelas inherentes a la misma. La técnica requiere múltiples cortes paralelos verticales (de 5mm de profundidad) perpendiculares al eje mayor del giro a intervalos de 5mm sin dañar el aporte sanguíneo pial (63). Haciendo esto, las conexiones interneuronales se interrumpen mientras se salvan las conexiones corticales-subcorticales.

Esta técnica es una adición atractiva para el cirujano de epilepsia, porque permite tratamiento directo a la corteza en la que coexisten funciones vitales (áreas del lenguaje o sensorimotora primaria) y epilepsia, lo que se hubiera considerado quirúrgicamente intratable previamente. Otros artículos recientes han confirmado los resultados iniciales presentados por Morrel y cols (63). En algunos casos hay pérdida temporal de la función motora que se recupera posteriormente.

#### **4. Hemisferectomía.**

Descrita inicialmente por Dandy en 1928 fue llevada a cabo por McKenzie en 1938 como un tratamiento para la epilepsia, sin embargo este tipo de hemisferectomía anatómica presentaba importantes complicaciones como la hemosiderosis. Rasmussen observó que en los pacientes sometidos a resecciones hemisféricas subtotales no se presentaba esta complicación, por lo que diseñó la hemisferectomía funcional la cual tiene los mismos beneficios que la hemisferectomía clásica o anatómica, pero sin las complicaciones tardías de esta. Esta técnica consiste en la resección del área central y del lóbulo temporal, dejando los polos frontal y occipital intactos, pero seccionando sus fibras de proyección al tallo cerebral y médula espinal antes de entrar en la cápsula interna y dividiendo todas las fibras comisurales que corren a través del cuerpo calloso hacia el hemisferio opuesto. Este procedimiento está indicado en los casos de hemiplejía cerebral infantil, hemimegalencefalia, displasia cortical extensa, esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber, síndrome de Rasmussen, daño postraumático extenso, lesiones perinatales, oclusión vascular. El porcentaje de pacientes libres de crisis con esta cirugía es de un 80 a 85%.

#### **5. Callosotomía.**

Es una cirugía de tipo paliativa, cuyo objetivo al contrario de los demás procedimientos descritos no es reseca un foco epileptógeno, pues los candidatos

a ese tipo de procedimiento no lo tienen. La callosotomía se realiza para prevenir la propagación de las crisis de un hemisferio al otro. La desconexión no elimina las crisis pero puede prevenir la generalización de episodios tónicos o atónicos que se pueden manifestar como caídas. Controlar los ataques con caída es crucial, pues los niños que los experimentan a menudo presentan heridas craneales y faciales obligándoles a utilizar cascos para minimizar los peligros de la caída. La callosotomía raramente logra un control total de las crisis pero usualmente se considera exitosa si el paciente no presenta más caídas. Habitualmente se realiza una callosotomía anterior, sin embargo cuando los resultados no son los esperados es posible completar la sección del cuerpo calloso en su totalidad.

El control de las crisis atónicas se logra en un 80 a 90% de los casos, en los demás tipos de crisis el porcentaje de reducción es menor. Mediante este procedimiento las crisis se controlan a pesar de que no hay cambios electroencefalográficos significativos. Una de las complicaciones es el Síndrome de Desconexión Hemisférica en el cual el paciente no puede identificar la parte diestra y siniestra del cuerpo, habitualmente de tipo transitorio.

## BIOSÍNTESIS DE CATECOLAMINAS.

Los procesos enzimáticos involucrados en la formación de catecolaminas están bien caracterizados.

La tiroxina hidroxilasa (TH) se encuentra en todas las células que sintetizan catecolaminas y tienen una función mixta oxidasa que usa el oxígeno molecular y la tiroxina como sustratos y la biopterina como su cofactor (71). La TH cataliza la adición de un grupo hidroxilo a la posición meta de la tirosina, formando entonces 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina (L-DOPA). La TH también puede hidroxilar fenilalanina para formar tirosina, la cual es convertida entonces a L-DOPA, ésta última representa una ruta alternativa. La biopterina, un cofactor, puede encontrarse en concentraciones subsaturantes dentro de las neuronas que contienen catecolaminas, y por lo tanto, puede desempeñar un papel importante en la regulación de la biosíntesis de norepinefrina (NE). La TH primariamente es una enzima soluble, sin embargo, las interacciones con constituyentes de membrana, tales como la fosfatidilserina, o con polianiones, como el heparin sulfato, han demostrado alterar sus características cinéticas. La enzima DOPA-decarboxilasa convierte eficientemente la L-DOPA en dopamina (DA). Esta enzima también puede decarboxilar el 5-hidroxitriptófano, precursor de serotonina, así como otros aminoácidos aromáticos.

Así como la TH, la dopamina  $\beta$ -hidroxilada (DBH) tiene una función mixta oxidasa que usa el oxígeno molecular para formar el grupo hidroxilo añadido al carbón  $\beta$  de la cadena de DA. El ascorbato, reducido a dihidroascorbato durante la reacción, provee una fuente de electrones. La DBH contiene  $\text{Cu}^{2+}$ , el cual está involucrado en la transferencia de electrones en la reacción; por lo que, los quelantes de cobre, tal como el dietil-ditiocarbamato, son inhibidores potentes de la enzima. La enzima se concentra dentro de vesículas que almacenan catecolaminas; la mayor parte de DBH está ligado a la membrana interna de las vesículas, pero hay algo libre dentro de las mismas.

En las células que sintetizan epinefrina, el paso final en la vía es la catalización por la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa. Esta enzima se encuentra en pequeños grupos de neuronas en el tallo cerebral que utilizan epinefrina como neurotransmisor y en las células de la médula adrenal, para las cuales la epinefrina es la neurohormona primaria. La feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT) transfiere un grupo  $\alpha$  metilo de la S-adenosilmetionina al nitrógeno de la norepinefrina (NE), formando la amina secundaria.

### **Aminas Biogénicas Y Epilepsia.**

Las aminas biogénicas norepinefrina (NE), dopamina (DA), y serotonina (S) pueden desempeñar un papel contribuyente a que en el cerebro en desarrollo pero parecen ser menos potentes que los neurotransmisores aminoácidos. Desde 1857, los investigadores han sugerido que la serotonina (5-hidroxitriptamina ó 5-HT) juega un papel en la fisiopatología de la epilepsia (86). La innervación noradrenérgica influye en el desarrollo de las crisis en el modelo kindling de epilepsia, y la eliminación selectiva de axones de NE con 6-hidroxidopamina, facilita el desarrollo del kindling (72). NE también puede limitar la propagación de las crisis en modelos lesionales de epilepsia focal. Se han detectado anomalías de los sistemas noradrenérgicos en modelos genéticos de epilepsias, tales como las ratas propensas genéticamente a epilepsia (73-76). También la manipulación de norepinefrina modifica aparentemente la fotosensibilidad en el modelo de mandril Papio Papio (77). También se ha encontrado que la innervación noradrenérgica de la corteza cerebral juega un papel importante en el ratón genéticamente tambaleante, el cual tiene descargas espigonda generalizadas y una densidad incrementada de terminales con axones que contienen norepinefrina (78). La dopamina y serotonina también han sido implicadas en producir efectos modestos en la epileptogénesis. Algunos de los efectos inhibitorios de la sustancia nigra en crisis inducidas experimentalmente en animales de laboratorio, pueden estar relacionadas con el efecto en las

conexiones dopaminérgicas (79). Los axones de serotonina se ven involucrados en la génesis de crisis mioclónicas, y el el mioclonus ha sido tratado con 5-hidroxitriptófano (80).

La acetilcolina juega un rol modesto en la epileptogénesis. La supersensibilidad neuronal a la acetilcolina se correlaciona con la progresión del kindling eléctrico, y los receptores muscarínicos disminuyen en el giro dentado del hipocampo con el kindling. El carbacol o fisostigmina, agonistas de receptores acetilcolina, pueden producir kindling sin estimulación eléctrica. Estos neurotransmisores también influyen la actividad dependiente de plasticidad en la corteza cerebral en desarrollo (84).

Los péptidos opioides han sido implicados en la epileptogénesis (80,81). Las drogas opioides, tales como altas dosis de morfina, pueden producir crisis convulsivas, probablemente mediante supresión de neuronas endógenas GABAérgicas. Las anomalías en el sistema opioide se han encontrado en múltiples modelos de epilepsia. En el sistema de fibras musgosas hipocampales, se encuentran fibras inmunoreactivas similares-dinorfina distribuidas en las capas molecular y granulares del giro dentado en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal (82). Se ha demostrado mediante PET que las uniones de receptores opioides son mayores en la neocorteza temporal humana en el lado donde se localiza el foco eléctrico (83).

Aunque estos neurotransmisores pueden jugar algún papel en la epileptogénesis, no tienen un uso específico para la farmacoterapia (84).

En general, se cree que un incremento en la actividad noradrenérgica, dopaminérgica y serotoninérgica reducen la excitabilidad cortical y disminuye la actividad epileptiforme en ratas (67). Sin embargo, la epilepsia del lóbulo temporal es un trastorno complejo que involucra la disfunción de distintos sistemas neuronales incluyendo el hipocampo y la corteza etorrinal, la neocorteza temporal,

o combinaciones de ambas estructuras. Por lo tanto, la contribución a la epileptogénesis de diferentes sistemas de neurotransmisores en un paciente determinado varía con la localización de la lesión y la etiología de la epilepsia (68). Aún más, estudios recientes demuestran autoreceptores presinápticos de serotonina (5HT) en el hipocampo (69), y un rol dual en la epileptogénesis para la norepinefrina (NE) (70), lo cual sugiere una situación aún más compleja.

Como parte de su mecanismo de acción, la carbamacepina (105,106) y el valproato (107) pueden liberar 5-HT, mientras que la lamotrigina puede inhibir la recaptura de 5-HT (108). La sensibilidad de los autoreceptores somatodendríticos a la estimulación crónica por 5-HT en asociación con el efecto de mejoramiento-5-HT de algunos fármacos anticonvulsivos pueden ser una explicación al hallazgo de la disminución de la unión en la región del rafe medio. Pintor y cols (109) reportaron niveles mayores de 5-HT y sus metabolitos en áreas epileptogénicas en comparación áreas no epileptogénicas, en especímenes quirúrgicos de pacientes con ELT, posiblemente relacionado con una respuesta compensatoria o debido al incremento de triptófano.

Existe evidencia de que los sistemas serotoninérgicos modulan la epileptogénesis (114-120). Natsume y cols (121) sugieren que la función serotoninérgica alterada puede relacionarse a grandes regiones de hipometabolismo de glucosa fuera del foco epileptogénico demostrado por PET en pacientes con ELT.

Los estudios que emplean técnicas de registro intracelular han demostrado que el efecto anticonvulsivante de 5-HT es mediado por el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, el cual permite una respuesta hiperpolarizante de la membrana como consecuencia de un incremento de la conducción de potasio (87-89). Los receptores centrales de 5-HT<sub>1A</sub> se encuentran en una alta densidad en el tallo cerebral, rafe y otras regiones

de importancia para la epilepsia, incluyendo al hipocampo y la neocorteza temporal (90-93).

La activación del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, produce un efecto anticonvulsivante en varios modelos experimentales de epilepsia (hipocámpicas por kindling en gatos (94-95), inducción in-vitro por picrotoxina (96), inducción por bicuculina (98, 98), o inducidas por ácido kainico tanto hipocámpicas como intrahipocámpicas(99)). El papel del receptor de 5-HT<sub>1A</sub> como un posible modulador de la susceptibilidad a crisis, se vió sustentado por el hallazgo de que las ratas genéticamente predispuestas a epilepsia (GEPR-9) tienen una disminución de la densidad del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en el hipocampo, en comparación con ratas control no epilépticas (100).

El PET ha hecho posible la evaluación in vivo de diversos procesos bioquímicos y fisiológicos. Con el desarrollo de radioligandos basados en el potente y altamente selectivo antagonista silente, se ha empleado al [<sup>11</sup>C] WAY100635, para obtener imágenes por PET de receptores 5-HT<sub>1A</sub> en el cerebro humano (91, 101, 102). El [<sup>18</sup>F] trans-4-fluoro-N-2[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-yl] etil-N-(2-piridil)ciclohexanecaboxamida (FCWAY) es un derivado fluorinado del WAY100635 desarrollado en el National Institute of Health (NIH) (103). Fue empleado en un estudio por Toczek y cols (104) para comparar la unión al receptor 5-HT<sub>1A</sub> en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal. Sus resultados demostraron una disminución en la unión al receptor 5-HT<sub>1A</sub> en el rafe mesencefálico, tálamo ipsilateral, y porción inferior de lóbulo temporal epileptogénico en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal. Dichos hallazgos sugieren un papel importante de la 5-HT en la fisiopatología de la epilepsia en humanos. Sin embargo el número de pacientes era bajo, por lo que los mismos autores indican la necesidad de ampliar el mismo para poder fundamentar aún más sus hallazgos.

## OBJETIVOS Y METAS

- Determinar la concentración de serotonina (5-HT) en amígdala e hipocampo de pacientes sometidos a cirugía con diagnóstico de epilepsia de lóbulo temporal de difícil control.
- Determinar la concentración de dopamina (DA) en amígdala e hipocampo de pacientes sometidos a cirugía con diagnóstico de epilepsia de lóbulo temporal de difícil control.
- Comparar estas concentraciones con las concentraciones de serotonina y dopamina obtenidas en amígdala e hipocampo de un grupo control.

## HÍPOTESIS

- La concentración de dopamina en amígdala e hipocampo en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal se encuentra disminuida con respecto al grupo control, lo cual puede relacionarse con la refractariedad de las crisis.
- Ya que el aumento en la concentración de serotonina mejora el control de las crisis en pacientes epilépticos, se espera encontrar las concentraciones de serotonina disminuidas en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal con crisis de difícil control.

## **METODOLOGÍA**

### **Grupo ELT: Inclusión de pacientes.**

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de epilepsia de lóbulo temporal valorados en la clínica de cirugía de epilepsia de acuerdo al algoritmo internacional para la evaluación preoperatoria de candidatos quirúrgicos y quienes no tuviesen lesión estructural como causa de la epilepsia. De entre estos últimos se seleccionaron los controles para el estudio ya que se trata de pacientes sometidos a la misma intervención sin el antecedente de epilepsia de difícil control.

### **Procedimiento quirúrgico**

Los pacientes ingresaron al servicio de neurocirugía, se valoran clínica (tanto por el servicio de neurocirugía como de neuroanestesiología) y laboratorialmente, programándose para su manejo quirúrgico. Se suspenden anticomiciales 12 hrs previos a la cirugía, y se lleva a sala de quirófano, monitorización por neuroanestesiología, bajo AGIB, en decúbito dorsal, cabeza bajo fijación esquelética en cabezal de Mayfield de 3 pinchos, rotada hacia el lado contralateral al abordaje, cabeza paralela al piso, asepsia, antisepsia de región craneal, se incide sobre marcaje previo incisión fronto temporal, disección y referencia de colgajo cutáneo, disección interfacial de músculo temporal y referencia del mismo, se realiza una craniectomía libre de 5 trépanos, y se levanta colgajo óseo, se completa mediante morcelado y/o fresado exposición de la fosa temporal. Apertura de la dura en forma de herradura con base ventral y referencia de la misma, se realiza electrocorticografía transoperatoria de superficie y de profundidad y se determinan las áreas con actividad eléctrica anormal, se procede a realizar lobectomía temporal funcional, la extensión de la misma depende del lado del abordaje y dominancia cerebral del paciente, 4-5 cm en hemisferio dominante, 6-7 cm en hemisferio no dominante, completando posteriormente amigdalohipocampectomía. En las cirugías del lado derecho se obtuvo T1, T2, T3,

amígdala e hipocampo mientras que en los del lado izquierdo T2, T3, amígdala y ocasionalmente hipocampo. Se verificó hemostasia de manera meticulosa y cierre por planos de la manera usual. Se reinstalan anticomiciales y pasa el paciente a recuperación. Se obtiene amígdala e hipocampo los cuales se procesan rápidamente en fresco para la determinación de catecolaminas.

### **Determinación de catecolaminas.**

Se homogenizan los especímenes de tejido cerebral (amígdala e hipocampo) en ácido perclórico 0.05 M con 1% de metabisulfito de sodio y centrifugar a 4000 x g por 10 minutos. El sobrenadante se analiza por cromatografía de alto desempeño con detección electroquímica (HPLC-ED). En cada experimento se construye una curva de calibración midiendo las diferentes concentraciones de monoaminas y sus metabolitos. Se usa un analizador de catecolaminas de 100 x 4.8 mm con diámetros de partículas de 3  $\mu\text{m}$ . La fase móvil consiste en un buffer de fosfatos acuosos (pH 3.2) que contiene 0.2mM de sulfato octil de sodio, 0.1 mM EDTA y 15% metanol v/v. El agua y metanol con reactivos grado HPLC. El flujo es de 1.3 ml/min. Se ajusta el detector a 0.8 V contra un electrodo de referencia Ag/AgCl. Se expresa el rango de monoaminas como  $\mu\text{g/g}$  de tejido húmedo.

### **Grupo Control.**

Se tomaron como control los resultados de determinaciones de serotonina y dopamina de pacientes con lesiones tumorales sometidos al mismo procedimiento quirúrgico.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 13 pacientes (11 con epilepsia de lóbulo temporal (ELT) y 2 controles (tumorales)) cuyos datos demográficos se encuentran detallados en la tabla no. 1. Seis hombres y 5 mujeres en el grupo de estudio, 1 hombre y 1 mujer en el control. El rango de edad va de los 16-67 años (media 34.9 STD 9.934). La edad de inicio de la epilepsia fue variable, con presentación desde los 8 meses de edad hasta los 23 años (media 12.5 STD 7.10). Los fármacos empleados (así como sus combinaciones) están enlistados en la tabla 2. Como se puede apreciar en la tabla 1 la frecuencia de crisis por mes tendía a ser mayor en el grupo de pacientes con ELT que en el grupo control. Todos los pacientes tenían niveles séricos de los fármacos empleados dentro de rangos terapéuticos. Sin embargo, el grupo control mostró mejor control de crisis con el tratamiento farmacológico.

**Tabla 1: Valores Demográficos.**

	INICIALES	EDAD	SEXO	ESTADO CIVIL	TIEMPO DE EVOLUCION DE CRISIS	FRECUENCIA DE CRISIS POR MES
1	EGO	51	MUJER	casado	MÁS 21 AÑOS	10-15 POR MES
2	MEMR	36	MUJER	soltero	MÁS 21 AÑOS	6-10 POR MES
3	MLGR	32	MUJER	soltero	15-20 AÑOS	10-15 POR MES
4	GRG	43	HOMBRE	soltero	MÁS 21 AÑOS	10-15 POR MES
5	VMGA	44	HOMBRE	soltero	MÁS 21 AÑOS	10-15 POR MES
6	MPS	35	MUJER	soltero	MÁS 21 AÑOS	6-10 POR MES
7	APA	36	HOMBRE	casado	10-15 AÑOS	MÁS DE 15 POR MES
8	LRF	22	HOMBRE	soltero	1-4 AÑOS	MÁS DE 15 POR MES
9	MMMA	26	MUJER	soltero	MÁS 21 AÑOS	10-15 POR MES
10	RDBM	41	HOMBRE	soltero	MÁS 21 AÑOS	6-10 POR MES
11	ACIS	18	MUJER	soltero	5-9 AÑOS	10-15 POR MES
12	JAVV	20	HOMBRE	soltero	5-9 AÑOS	1-5 POR MES
13	ETP	16	MUJER	soltero	1-4 AÑOS	1-5 POR MES

Notas: 1-11 ELT, 12-13 controles.

**Tabla 2: Fármacos Empleados****a) ELT**

	Frecuencia	Porcentaje
DFH+CBZ	3	27.3
CBZ+AVP	2	18.2
CBZ + LAMOTRIGINA	2	18.2
CBZ + CLONAZEPAM	2	18.2
CBZ+AVP+CZ+FB	1	9.1
CBZ+LAMOTRIGINA+CLOBAZAM	1	9.1

**b) CONTROL**

	Frequency	Percent
DFH+CBZ	1	50.0
DFH + CLONAZEPAM	1	50.0

Notas:

DFH: Difenilhidantonina

CBZ: Carbamazepina

AVP: Ácido Valproico

CZ: Cinarizina

FB: Fenobarbital

**Tabla 3: Tiempo De Evolución De Crisis****a) ELT**

	Frecuencia	Porcentaje
1-4 AÑOS	1	9.1
5-9 AÑOS	1	9.1
10-15 AÑOS	1	9.1
15-20 AÑOS	1	9.1
MÁS 21 AÑOS	7	63.6

**b) CONTROL**

	Frecuencia	Porcentaje
1-4 AÑOS	1	50.0
5-9 AÑOS	1	50.0

Los datos del manejo quirúrgico se pueden apreciar en la tabla 4. Se realizaron 4 cirugías del lado izquierdo, 7 del lado derecho en ELT, en el grupo control ambos procedimientos fueron del lado derecho. Las complicaciones transoperatorias fueron: sangrado (paciente 3 epidural y del SLS en el 6) higroma en el paciente 7, el cual requirió lavado quirúrgico posteriormente.

**Tabla 4: Manejo Quirúrgico.**

	LADO LOBECTOMIA	RTO <sup>1</sup>	TIEMPO QUIRURGICO	SANGRADO QX (ml)	COMPLICACIONES TRANSOPERATORIAS	ESTANCIA POSTOPERATORIA (días)	MATERIAL OBTENIDO
1	DERECHO	SI	5.50	550	NO	6	Hipocampo
2	DERECHO	SI	6.00	900	NO	2	Amígdala/hipocampo
3	DERECHO	SI	7.00	800	SI*	6	Amígdala/hipocampo
4	DERECHO	SI	6.00	500	NO	6	Amígdala/hipocampo
5	IZQUIERDO	SI	5.00	800	NO	5	Amígdala
6	DERECHO	SI	7.50	1000	SI**	12	Hipocampo
7	DERECHO	SI	7.50	800	SI***	3	Amígdala/hipocampo
8	IZQUIERDO	SI	6.50	800	NO	5	Amígdala/hipocampo
9	DERECHO	SI	5.50	700	NO	4	Amígdala/hipocampo
10	IZQUIERDO	SI	5.50	300	NO	4	Amígdala/hipocampo
11	IZQUIERDO	SI	4.00	350	NO	5	Amígdala/hipocampo
12	DERECHO	SI	5.00	700	NO	3	Amígdala/hipocampo
13	DERECHO	NO	5.00	800	NO	7	Amígdala/hipocampo

Notas:

Notas: 1-11 ELT, 12-13 controles.

- 1 Registro transoperatorio
- \* Sangrado epidural
- \*\* Sangrado seno longitudinal superior (SLS)
- \*\*\* Higroma, requirió lavado quirúrgico posterior.

Todos los pacientes cuentan con seguimiento en la consulta externa (promedio de seguimiento 20 meses), (tabla el 10 de los pacientes (90%) con un resultado postoperatorio del control de las crisis clasificación 1A de Engel, y 1 paciente con presencia de 1 aura por mes, clasificación 1B de Engel (presentando previamente 6-10 crisis por mes). En el grupo control 100% clasificados como 1ª de Engel.

**Tabla 5: Frecuencia de Preoperatorio y Postoperatorio**

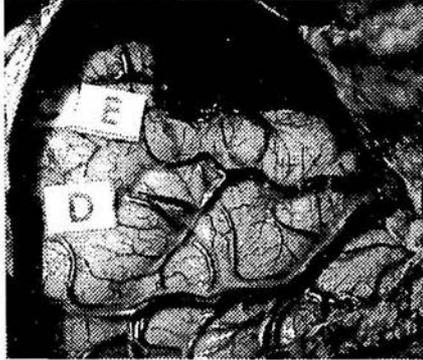
	FRECUENCIA DE CRISIS PREOPERATORIO	FRECUENCIA CRISIS POSTOPERATORIO
1	10-15 POR MES	SIN CRISIS
2	6-10 POR MES	SIN CRISIS
3	10-15 POR MES	SIN CRISIS
4	10-15 POR MES	SIN CRISIS
5	10-15 POR MES	SIN CRISIS
6	6-10 POR MES	SIN CRISIS
7	MÁS DE 15 POR MES	1-5 POR MES
8	MÁS DE 15 POR MES	SIN CRISIS
9	10-15 POR MES	SIN CRISIS
10	6-10 POR MES	SIN CRISIS
11	10-15 POR MES	SIN CRISIS
12	1-5 POR MES	SIN CRISIS
13	1-5 POR MES	SIN CRISIS

Notas: 1-11 ELT, 12-13 controles.

Las figura 1 muestra una imagen quirúrgica de una resección selectiva temporal izquierda, en la figura 2 se aprecia una imagen por Resonancia

Magnética, T2 en la cual se aprecia la extensión de la resección cortical así como la exéresis completa de amígdala e hipocampo.

**Fig 1: Resección selectiva temporal izquierda**



Se aprecia la exeresis de T2, T3, poniendo énfasis en la conservación de T1 para evitar alteraciones en el lenguaje

**Fig 2: RM coronal postoperatoria**

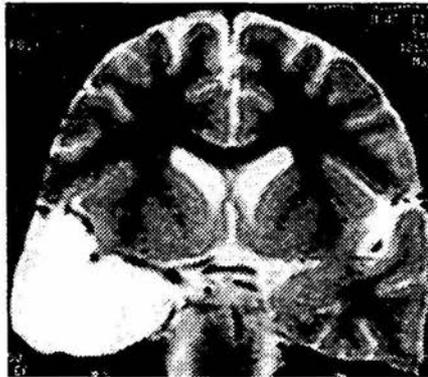
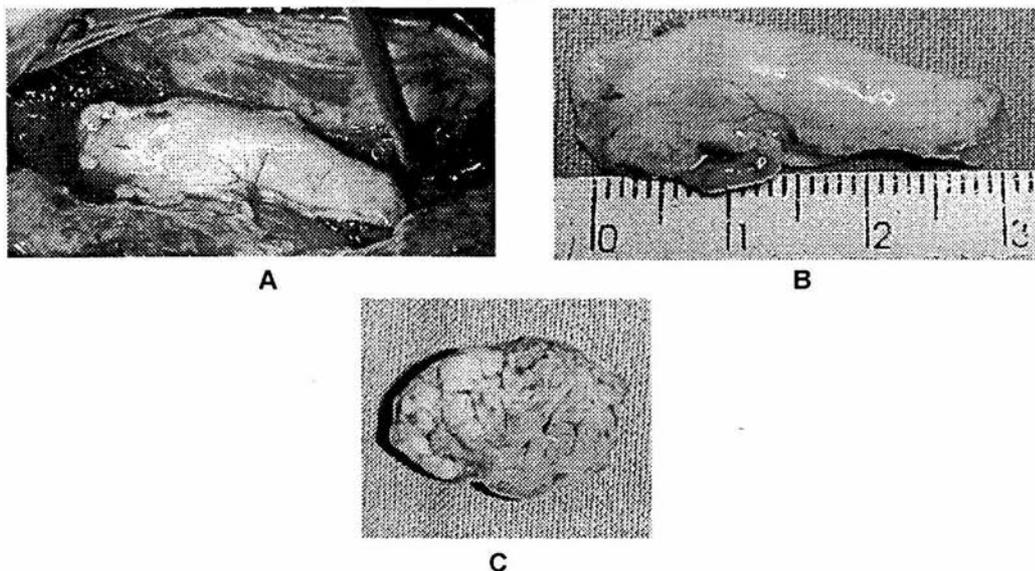


Imagen de T2 coronal, del lado derecho resección de T1, T2, T3, amígdala e hipocampo. Se aprecia el resto del parénquima sin cambios de intensidad y las estructuras vasculares conservadas.

Se obtuvieron 9 muestras de amígdala y 10 de hipocampo en el grupo de estudio, mientras que en el de control se obtuvieron 2 de amígdala y 2 de hipocampo (ver fig. 3).

**Fig 3. Hipocampo y Amígdala**



Imágenes transoperatorias: (A) justo antes de la remoción y (B) pieza quirúrgica (B).  
(C) ejemplo de amígdala, en éste caso se obtuvo la pieza en bloque, algunas veces se realizaba su remoción fragmentándola con pinza de biopsia.  
Durante la cirugía debe de evitar la manipulación excesiva, y el tejido se procesa de inmediato para evitar la degradación de catecolaminas.

Se realizó la determinación de catecolaminas mediante el procedimiento anteriormente descrito (ver tabla 6). En algunos casos, el valor de las mismas fue no detectable, por lo que para el manejo estadístico se le asignó valor de 0.

La determinación de 5-HT en hipocampo en los pacientes 1 y 10 fue mayor con respecto al control (190.84% y 129% de cambio vs. controles respectivamente), mientras que los demás pacientes (4, 6, y 9 presentaron disminución de la misma (54.41%, 86%, y 85.17% de cambio vs. controles). En la determinación de dopamina el nivel más elevado se encontró en el paciente 11 (440 % de cambio vs. Controles), los demás pacientes (1, 3, 7 y 9) presentaron niveles menores a los controles (75.85%, 20.33%, 2.32% y 23.6% de cambio vs. controles respectivamente).

**Tabla 6: Valores De Catecolaminas Por Región.**

CASO	HIPOCAMPO 5-HT (µg/g de tejido húmedo)	HIPOCAMPO DA (µg/g de tejido húmedo)	AMIGDALA 5-HT (µg/g de tejido húmedo)	AMIGDALA DA (µg/g de tejido húmedo)
1	300.9	99.5	0	0
2	0	0	57.04	0
3	0	27.4	0	0
4	85.8	0	0	0
5	0	0	239	20.4
6	135.6	0	0	0
7	0	3.2	74.92	162.28
8	0	0	49.3	127.1
9	134.3	31.8	67.8	39.3
10	203.4	0	0	62.8
11	0	593.8	152.2	33.1
12	157.67	0	0	100.27
13	0	134.73	218.3	0

Notas:

1-11 ELT, 12-13 controles.

\* 0: no detectados.

DA: Dopamina

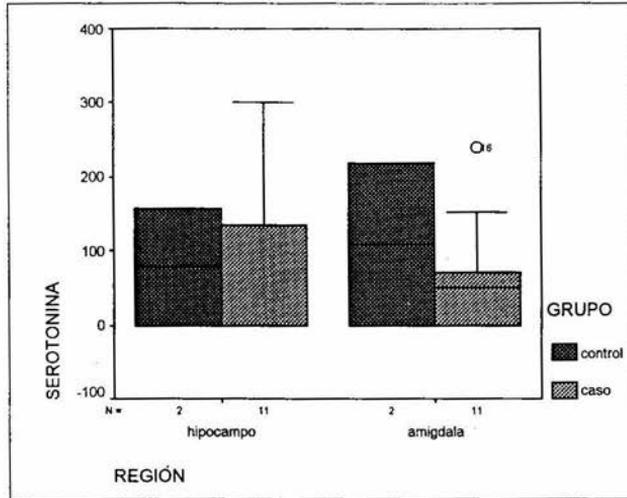
5HT: Serotonina

En el análisis del tejido correspondiente a la amígdala las determinaciones de 5-HT con los mayores niveles los obtuvo el paciente 5 (109.48% de cambio vs. controles) encontrándose disminuidos en el resto de pacientes (2, 7, 8, 9 y 11) con respecto a los controles (26.12%, 34.31%, 22.58%, 31.05% y 69.72% de cambio vs. controles).

La dopamina en la amígdala, en los pacientes 7 y 8 mostraron los niveles mayores (161.84% y 126.75% de cambio vs. controles respectivamente), mientras que en el resto (5, 9, 10 y 11) estos eran menores al grupo control (20.34%, 39.19%, 62.63% y 33.1% de cambio vs. controles).

Al analizar la gráfica 1 (valores de Serotonina vs. Controles) se puede apreciar una tendencia hacia la disminución de los niveles de serotonina tanto en amígdala como en hipocampo, sin embargo al realizar pruebas estadísticas no paramétricas (U de Mann-Whitney y W de Wilcoxon) la diferencia no es estadísticamente significativa. (Tabla 7)

**Gráfica 1: Valores de Serotonina vs. Controles en Amígdala e Hipocampo.**  
(expresados en  $\mu\text{g/g}$  de tejido húmedo)



**Tabla 7: Pruebas no paramétricas - Serotonina**

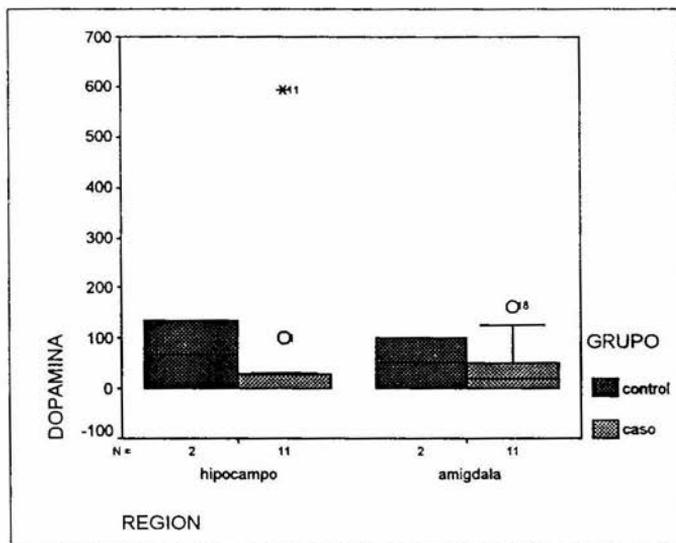
	5 - HT
U de Mann-Whitney	9.500
W de Wilcoxon	75.500
Z	-.311
Sig. asintót. (bilateral)	.755
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.769

a No corregidos para los empates.

b Variable de agrupación: GRUPO

En el caso de la dopamina, la gráfica 2 muestra la misma tendencia a la disminución de las cantidades de dopamina en amígdala, sin embargo, al igual que en el caso de la serotonina (tabla 8), dicha diferencia no es estadísticamente significativa.

**Gráfica 2: Valores de Dopamina vs. Controles en Amígdala e Hipocampo.**  
(expresados en  $\mu\text{g/g}$  de tejido húmedo)



**Tabla 8: Pruebas no paramétricas - Dopamina**

	5 - HT
U de Mann-Whitney	9.500
W de Wilcoxon	75.500
Z	-.311
Sig. asintót. (bilateral)	.755
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.769

a No corregidos para los empates.

b Variable de agrupación: GRUPO

## DISCUSIÓN.

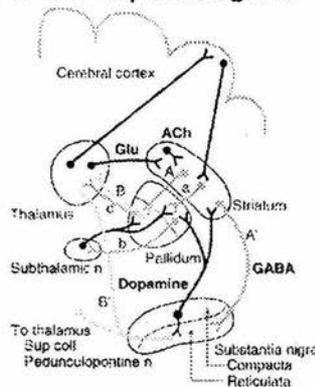
Los factores contribuyentes a la epilepsia son multifactoriales, pero con certeza la hipersincronía de vías perforantes preferenciales excitatorias dentro de los circuitos neuronales en la amígdala y el hipocampo representan un factor crítico. Por lo tanto, para el mejor entendimiento de los mecanismos epileptogénicos, se considera esencial conocer los cambios neuroquímicos en especímenes resecados de pacientes con epilepsia.

La dopamina se encuentra distribuida en el cerebro, pero se pueden encontrar concentraciones particularmente elevadas en el estriado. En realidad, aunque la DA constituye cerca de la mitad del total de catecolaminas cerebrales, cerca del 80% se encuentra en los ganglios de la base y su concentración en el estriado es mayor que la de norepinefrina. Las principales fibras dopaminérgicas (fig 1), son la nigroestriatal, que va de la *pars compacta* de la sustancia *nigra* hacia el núcleo caudado y el putamen; la mesolímbica, desde la porción tegmental ventral del núcleo accumbens; la mesocortical, de la porción tegmental ventral a la corteza cerebral; y la tuberoinfundibular, del núcleo arcuato a la eminencia mediana.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio involucrado en la epileptogénesis, su ausencia favorece la excitación y como consecuencia produce crisis, mientras que su incremento tiene un efecto anticonvulsivante (127). Diversos fármacos antiepilépticos, actúan mejorando la eficacia de mecanismos mediados por GABA (128,129). Se han encontrado en pacientes con ELT disminución del número de receptores GABA<sub>A</sub> en áreas de hipocampo que también muestran pérdida neuronal (130-131). Estos cambios son atribuidos principalmente a pérdida neuronal y no específicamente a alteraciones en células receptoras-GABA. Aboli M describió, en modelos experimentales en animales, que la actividad sincrónica depende del tipo de corteza y la madurez del tejido (151) y ésto se va a expresar como inadecuados receptores GABA, incrementándose la excitabilidad.

Por lo tanto, los cambios de los receptores más en propiedades que en número tienen como consecuencia una alteración de la regulación de la función inhibitoria (127), sin embargo, los registros intracelulares no han demostrado cambios en los potenciales postsinápticos mediados por GABA<sub>A</sub> (133). La ELT se asocia usualmente con esclerosis del cuerno de Ammon. Esto se acompaña por gliosis severa, brotes colaterales en la capa molecular del giro dentado (134), así como dispersión de la capa de células granulares (135, 136). Dicha pérdida neuronal en la formación hipocámpica es más evidente en CA1, CA3 y el hilio, especialmente las células musgosas. Las células granulares normalmente son inhibidas lateralmente por interneuronas hilares, las que son estimuladas por células musgosas que las innervan longitudinalmente. Se ha propuesto que la pérdida de dichas células producen como consecuencia que las células GABAérgicas en canasta restantes "duerman", por lo que se produce la desinhibición de grandes cantidades de células granulares (137) al perderse este importante mecanismo de inhibición.

**Fig. 1: Vías dopaminérgicas**



La vía directa contiene dos sinapsis GABAérgicas inhibitorias: (A o A') entre el estriado y el pálido medial, o de la sustancia nigra a la *pars reticulata* (SNr); B ó B' entre el pálido medial o SNr y los núcleos ventroanterior y ventrolateral del tálamo. La activación de ésta vía produce desinhibición de las aferentes excitatorias glutamatérgicas a la entrada talámica de las áreas corticales sensitivas, motoras y de asociación. La vía indirecta, a, b, c, incluye una sinapsis glutamatérgica excitatoria y tres GABAérgicas inhibitorias: a entre el estriado y el pálido lateral; b entre el pálido lateral y el núcleo subtalámico proyecta fibras excitatorias al pálido medial; y c entre el pálido medial y el tálamo. En contraste con la vía directa, las tres sinapsis inhibitorias (a, b, c) dan como resultado inhibición en la red (inhibición o desinhibición) de las proyecciones talámico-corticales cuando se activa el circuito indirecto. La actividad en dos vías depende, entre otros factores, del balance de los receptores inhibitorios y excitatorios activados por las neuronas GABAérgicas estriatales. Los receptores excitatorios D1 se encuentran principalmente en la vía directa y los receptores inhibitorios D2, en la indirecta. Las innervaciones dopaminérgicas desde el estriado hacia la *pars compacta* de la sustancia nigra y las neuronas intraestriatales colinérgicas se encuentran entre los moduladores más importantes de éstos circuitos. A lo que se agrega, un número de péptidos, colocalizado variabilmente con los cuatro principales neurotransmisores, y que modulan la función de los ganglios basales. ACh, acetilcolina; Sup colli, colículo superior; Glu, glutamato; n, núcleo.

Se han reportado concentraciones de serotonina tanto aumentadas como disminuidas en corteza cerebral temporal, reseca como parte del tratamiento de la epilepsia de difícil control (126).

Se ha sugerido que la 5-HT cumple un papel importante en la epileptogénesis. Dicho efecto anticonvulsivante ha sido sugerido tanto por estudios en animales (124) como por el efecto de algunos fármacos anticonvulsivantes (125), los cuales tienen como parte de su mecanismo de acción alguna acción sobre la misma (carbameceptina (105,106) y valproato (107) incrementan su liberación, lamotrigina inhibe la recaptura (108)). Por lo tanto se ha teorizado que el incremento de la serotonina ofrece protección contra la presencia de crisis convulsivas (138), dicho efecto anticonvulsivo puede ser mediado por el receptor subtipo 5-HT<sub>1A</sub> (139-141). Dicho receptor se expresa en hipocampo, con mayor concentración en células piramidales del subcampo CA1 y en células granulares del giro dentado (142). Algunos reportes han demostrado que la protección de 5-HT puede provenir por la mejoría de la acción hiperpolarizante de los receptores GABA-A (140,141). Asimismo, se ha demostrado que la inhibición presináptica por receptores 5-HT<sub>1A</sub> produce como consecuencia una disminución en la secreción de 5-HT (79). Lo cual puede explicar en parte la disminución en los mismos niveles encontrados en nuestro estudio.

La concentración de 5-HT varía dentro de las distintas regiones del hipocampo y amígdala (144), en el presente estudio se usó un homogenizado del espécimen sin dividirlo en sus diferentes regiones, lo cual aunado a la presencia de esclerosis puede traducirse como la gran variabilidad de los resultados. Por otro lado, la incapacidad para determinar algunas muestras tiene varias explicaciones: a) Degradación de monoaminas, debido a manipulación durante el procedimiento quirúrgico y/o durante la fragmentación para su proceso así como evitar la congelación/descongelación de las muestras, b) la concentración de aminas es muy pequeña y por lo tanto no son detectadas por el equipo por lo que sería necesario ajustar la sensibilidad del mismo; c) que dicha disminución sea

real para lo que es necesario incrementar ambos grupos de estudio (control y casos).

La ausencia de dopamina debe llamar la atención, particularmente por el énfasis que se le ha dado con respecto a la neuroprotección. Se ha demostrado la presencia de dopamina en el hipocampo normal, y la presencia, en Locus Coeruleus, de dopamina junto con su metabolito, DOPAC, es un marcador *in vivo* para la actividad de norepinefrina (148). Las teorías existentes enfocan su atención hacia la esclerosis presente en el hipocampo, que tiene como consecuencia muerte celular (apoptosis) en las fibras dopaminérgicas del hipocampo, ésta apoptosis puede derivarse de diversos mecanismos dependientes de dopamina tales como la toxicidad mediada por la producción de superóxido, radicales libres y generalmente glutamato (145-147). Por lo anteriormente expuesto la disminución de los niveles de dopamina es una consecuencia de muerte neuronal. Asimismo se ha demostrado, *in vitro*, que la dopamina puede influir en la liberación estriatal de GABA por tres mecanismos diferentes: 1) influencia excitatoria mediada por receptores D1; 2) influencia inhibitoria vía receptores D2; y 3) un mecanismo calcio-independiente (149).

Los pacientes en los que se demostraron niveles mayores de dopamina y serotonina con respecto al control (específicamente el paciente 1 y el 11) el cuadro clínico se inició durante la adolescencia, por lo que pudiera deberse tal preservación de aminas a que cuando se inició el padecimiento ya estaban bien constituidas dichas vías y por lo tanto no se vieron afectadas en mayor proporción a diferencia de los pacientes que poseían una evolución más larga o un inicio más temprano.

## CONCLUSIONES.

Por lo anteriormente expuesto podemos concluir que la disminución de serotonina y dopamina como consecuencia de gliosis inducida por fibrosis, o microinfartos, en ELT son factores epileptogénicos, los cuales en conjunción con alteraciones (anteriormente descritas en la literatura) del GABA (que actúa como inhibidor) forman un círculo vicioso que provocan un manejo farmacológico difícil.

El grupo de estudio es pequeño, pero muestra una tendencia a la disminución de serotonina y dopamina tanto en amígdala como en hipocampo en pacientes con epilepsia de difícil control, aunque estadísticamente no sea significativa.

Es necesario ampliar ambos grupos de estudio (tanto control como experimental), y disminuir el umbral empleado para la determinación de las catecolaminas en el cromatógrafo (HPLC-ED) con el fin de lograr medir catecolaminas existentes en el tejido aunque se trate de una cantidad muy pequeña. Además consideramos que deben medirse y cuantificarse los receptores serotoninérgicos en las estructuras mediales y lóbulo temporal, incluyendo neocórtex.

## 8) REFERENCIAS.

### Bibliografía

1. Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 1992; 33(suppl 4): S6-S10.
2. Kaneko S, Iwasa H, Okada M. Genetic identifiers of epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43(suppl 9): 16-22.
3. Lerche H, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channels and epilepsy. *Semin Med Genet* 2001; 106: 146-154
4. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389-392.
5. Benbadis SR. Epileptic seizures and syndromes. *Neurol Clin* 2001; 19: 251-260.
6. Theodore WH, Porter RJ, Penry JK. Complex partial seizures: clinical characteristics and differential diagnosis. *Neurology* 1983; 33: 1115-1122.
7. Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, et al. Risk factors for complex partial seizures: a population-based case-control study. *Ann Neurol* 1987; 21: 22-29.
8. Keranen T, Sillanpaa M, Riekkinen PR. Distribution of seizure types in an epileptic population. *Epilepsia* 1988; 29: 1-11.
9. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002; 58(suppl 5): S2-S5.
10. Moshé SL. Mechanisms of action of anticonvulsant agents. *Neurology* 2000; 55(suppl 1): S33-S39.
11. Olsen RW, Avoli M. GABA and epileptogenesis. *Epilepsia* 1997; 38: 399-407.

12. White HS. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999; 40 (suppl 5): S2-S8.
13. Cascino GD. Video-EEG monitoring in adults. *Epilepsia* 2002; 43 (suppl 3): 80-85.
14. Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, et al. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 465-572.
15. Cascino GD, Jack CR Jr, Parisi JE, et al. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 1991; 30: 31-38.
16. Cascino GD. Structural brain imaging. *Epilepsy. A Comprehensive Textbook*. Engel J Jr, Pedley TA, Eds. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, p 937.
17. Richardson MP. Functional imaging in epilepsy. *Seizure* 2001; 10: 139-142.
18. Kuzniecky R. Magnetic resonance and functional magnetic resonance imaging: tools for the study of human epilepsy. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 88-94.
19. Laxer KD. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Epilepsia* 1997; 38(suppl): S13-S18.
20. Ryvlin P, Philippon B, Cinotti L, et al. Functional neuroimaging strategy in temporal lobe epilepsy: a comparative study of 18FDG-PET and 99mTc-HMPAO-SPECT. *Ann Neurol* 1993; 31: 650-661.
21. Breier JI, Mullani NA, Thomas AB, et al. Effects of duration of epilepsy on the uncoupling of metabolism and blood flow in complex partial seizures. *Neurology* 1997; 48: 1047-1052.
22. Schachter SC: Vagus nerve stimulation therapy summary. five years after FDA approval. *Neurology* 2002; 59 (suppl 4): S15-S23.
23. Wheless JW, Baumgartner J, Ghanbari C. Vagus nerve stimulation and the ketogenic diet. *Neurol Clin* 2001; 19: 371-383.

24. Engel JJ. Surgical Treatment of the Epilepsies, 2nd ed. Raven Press, New York, 1993
25. Salanova V, Markand ON, Worth R. Clinical characteristics and predictive factors in 98 patients with complex partial seizures treated with temporal resection. *Ann Neurol* 1994; 51: 1008-1015.
26. Jarrar RG, Buchhalter JR, Meyer FB, et al. Long-term follow-up of temporal lobectomy in children. *Neurology* 2002; 59: 1635-1644.
27. Sorenson JM, Wheless JW, Baumgartner JE, et al. Corpus callosotomy for medically intractable seizures. *Pediatr Neurosurg* 1997; 27: 260-263.
28. Wheless JW. Epilepsy. <http://www.medscape.com/viewarticle/459412>, 2003.
29. Glauser TA. Idiosyncratic reactions. New methods of identifying high-risk patients. *Epilepsia* 2000; 41 (suppl 8): S16-S24.
30. Dam M. Epilepsy surgery. *Acta Neurol Scand* 1996; 94 (2), 81-87.
31. Ojemann LM, Dodrill CB. Natural history of drug resistant seizures: clinical aspects. In Theodore WH, ed. Surgical treatment of epilepsy. *Epilepsy Res* 1992; Suppl. 5; 13-17
32. Mouritzen Dam A. Hippocampal neuron loss in epilepsy and after experimental seizures. *Acta Neurol Scand* 1982; 66: 601-642.
33. Dam M, Bolwig T, Hertz M, Bajorec J, Lomax P, Moritzen Dam A. Does seizure activity produce Purkinje cell loss? *Epilepsia* 1984; 25: 747-751.
34. Rabinowicz AL, Correale JD, Degiorgio CM. Neuronspecific enolase changes following activity in patients undergoing video/EEG telemetry. *Epilepsia* 1994; 35 (suppl.8): 111
35. Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, Melendez M, Pretorius JK. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcome in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1995; 118: 105-118.

36. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, Hart YM, Goodridge DMG, Shorvon SD. Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. *Lancet* 1994; 344: 918-921.
37. Spencer SS, Katz A. Arriving at the surgical options for intractable seizures. *Seminars Neurol* 1990; 10: 422-430.
38. Engel J, JR. Surgery for seizures. *New Engl J Med* 1996; 334: 647-652.
39. Babb TL, Brown WJ. Pathological findings in epilepsy. In: Engel J Jr. ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1987.
40. Risinger MW, Engel J, Van Ness PC, Henry TR, Crandall PH. Ictal localization of temporal lobe seizures with scalp/sphenoidal recordings. *Neurology* 1989; 39: 1288-1293.
41. Jack CR JR, Twomey CK, Zinsmeister AR, et al. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. *Radiology* 1989; 172: 549-554.
42. Bronen RA, Cheung G, Charles JT, et al. Imaging findings in hippocampal sclerosis: correlation with pathology. *AJNR* 1991; 12: 933-940.
43. Lencz T, McCarthy G, Bronen RA, et al. Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurol* 1992; 31: 629-637.
44. Cendes F, Leproux F, Melanson D, et al. MRI of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *J Comput Ass Tom* 1993a; 17: 206-210.
45. Cascino GD, Jack CR, Parisi JE, et al. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: Pathological correlations. *Ann Neurol* 1991; 30: 31-36.

46. Cendes F, Andermann F, Gloor P, et al. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993; 43: 719-725.
47. Spencer SS, McCarthy G, Spencer DD. Diagnosis of medial temporal lobe seizure onset: Relative specificity and sensitivity of quantitative MRI. *Neurology* 1993; 43: 2117-2124.
48. Cendes F, Andermann F, Gloor P, et al. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol* 1993; 34: 795-801.
49. Cendes F, Andermann F, Preul Mc, Arnold DL. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images. *Ann Neurol* 1994; 35: 211-216.
50. Engel J Jr, Henry TR, Risinger MW, 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.
51. Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations. *J Neurosurg* 1960; 17: 266-282.
52. Dodrill CB. Preoperative criteria for identifying eloquent brain. *Epil Surg* 1993; 4: 211-216.
53. Dodrill CB, Wilkus RJ, Ojemann GA, et al. Multidisciplinary prediction of seizure relief from cortical resection surgery. *Ann Neurol* 1986; 20: 2-12.
54. Sperling MR, Saykin AJ, Glosser G, et al. Predictors of outcome after anterior temporal lobectomy: the intracarotid amobarbital test. *Neurology* 1994; 44: 2325-2330.
55. Spencer SS. Selection of candidates for invasive monitoring. In: Cascino GD, Jack CR, eds. *Neuroimaging in epilepsy*. Butterworth-Heinemann, 1996.

56. Crandall P. Cortical resections. In: Engel J Jr, ed. Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press, 1987; 377-404
57. Falconer M. Anterior temporal lobectomy for epilepsy. In: Logue V, ed. Operative surgery, Vol. 14. Neurosurgery 1971. London: Butterworth; 142-1.
58. Wieser HG, Yasargil M. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. Surg Neurol 1982; 17: 445-457.
59. Spencer D, Spencer S, Mattson R, et al. Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. Neurosurgery 1984; 15: 667-671.
60. Ojemann GA, Silbergeld DL. Approaches to epilepsy surgery. Neurosurg Clin North Am 1993; 4: 183-191.
61. Nayel MH, Awad IA, Luders H. Extent of mediobasal resection determines outcome after temporal lobectomy for intractable complex partial seizures. Neurosurgery 1991; 29: 55-61.
62. Fried I, Spencer DD. Surgical aspects. In: Wyllie E, ed: The treatment of epilepsy: principles and practice. Philadelphia; Lea & Febiger, 1993; 1075-1083.
63. Morrell F, Whisler WW, Bleck TP: Multiple subpial transection: A new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. J Neurosurg 1989; 70:231-239.
64. Wyler A. Recent Advances in Epilepsy Surgery: Temporal Lobectomy and Múltiple Subpial Transections (Topic Review). Neurosurgery 1997, 41(6): 1294-1302.
65. Sugiyama S, Fujii M, Ito H: The electrophysiological effect of multiple subpial transection (MST) on experimental epilepsy model. Electroencephal Clin Neurophysiol 1995; 95:38.
66. Liga Mexicana contra la epilepsia, <http://www.epilepsia.org.mx>, Año 2003.

67. Delgado A. The new wave of research in the epilepsies. *Ann Neurol* 1984; 16 (suppl) 145-148.
68. Pacia S, Doyle W, Broderick P. Biogenic amines in the human neocortex in patients with neocortical and mesial temporal lobe epilepsy: identification with *in situ* microvoltammetry. *Brain Research* 2001; 899: 106-111.
69. Schlicker E, Fink K, Zentner J et al. Presynaptic inhibitory serotonergic autorreceptors in human hippocampus. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1996; 354: 393-396.
70. Radisavljevic Z, Cepeda C, Peacock W, et al. Norepinephrine modulates excitatory amino acid-induced responses in developing human and adult rat cerebral cortex. *Int J Dev Neurosci* 1994; 12:393-396.
71. Shiman R, Akino M, Kaufman S. Solubilization and partial purification of tyrosine hydroxylase from bovine adrenal medulla. *J Biol Chem* 1971; 246: 1330-1340.
72. Brady RJ, Swann JW. Ketamine selectively suppresses synchronous discharges in immature hippocampus. *Neurosci Lett* 1986; 69:143-9.
73. Chauvel P, Trottier S. Role of noradrenergic ascending system in extinction of epileptic phenomena. In: Delgado-Escueta AV, Ward AA Jr, Woodbury DB, Porter RJ, eds. *Basic mechanisms of the epilepsies: molecular and cellular approaches*. New York: Raven Press, 1986; 475-88. (Advances in neurology, vol. 44.)
74. Browning RA, Wade DR, Marcinczyk M, Long GL, Jobe PC. Regional brain abnormalities in norepinephrine uptake and dopamine beta-hydroxylase activity in the genetically epilepsy prone rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 249:229-35.
75. Tsuda H, Ito M, Oguro K, et al. Involvement of the noradrenergic system in the seizures of the epileptic E1 mice. *Eur J Pharmacol* 1990; 176:321-30.

76. Ferrendelli JA, Roles of biogenic amines and cyclic nucleotides in seizure mechanisms. *Ann Neurol* 1984; 16(suppl): S98-103.
77. Alshuler HL, Killam EK, Killam KF. Biogenic amines in the photomyoclonic syndrome in the baboon, *Papio papio*. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 196:156-66.
78. Noebels JL, Rutecki PA. Altered hippocampal network excitability in the hyperadrenergic mutant mouse tottering. *Brain Res* 1990; 524:225-30.
79. Grutta VI, Sabatino M. Substantia nigra-mediated anticonvulsant action: a possible role of a dopaminergic component. *Brain Res* 1990; 515:87-93.
80. Snead OC. Opiate induced seizures: a study of mu and specific mechanisms. *Exp Neurol* 1986; 93:348-58.
81. Snead OC, Stephens H. The ontogeny of seizures induced by leucine enkephalin and beta-endorphin. *Ann Neurol* 1984; 14:594-8.
82. Houser CR, Mivashiro JA, Swartz BE, Walsh GO, Rich JR, Delgado-Escueta AV. Altered patterns of dynorphin immunoreactivity suggest mossy fiber reorganization in human hippocampal epilepsy. *J Neurosci* 1990; 10:267-82.
83. Frost JJ. Mu-opiate receptors measured by positron emission tomography are increased in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1988; 23:231-7.
84. Johnston, MV. Developmental Aspects of Epileptogenesis. *Epilepsia* 1996; Suppl 1. 37: S2-S9.
85. Penfield W, Flanigin H. Surgical therapy of temporal lobe seizures. *Arch Neurol Psychiatry* 1950; 64: 491-500.
86. Bonnycastle Dd, Giarman NJ, Paasonen MK. Anticonvulsant compounds and 5-hydroxytryptamine in rat brain. *Br J Pharmacol* 1957; 12:228-231.

87. Andrade R, Nicoll RA. Pharmacologically distinct actions of serotonin on single pyramidal neurons of the rat hippocampus recorded in vitro. *J Physiol* 1987; 394:99-124.
88. Beck SG, Choi KC. 5-Hydroxytryptamine hyperpolarizes CA<sub>3</sub> hippocampal pyramidal cells through an increase in potassium conductance. *Neurosci Lett* 1991; 133:93-96.
89. Okuhara DY, Beck SG. 5-HT<sub>1A</sub> receptor linked to inward-rectifying potassium current in hippocampal CA<sub>3</sub> pyramidal cells. *J Neurophysiol* 1994; 71:2161-2167.
90. Burnet PWJ, Wastwood SL, Lacey K, Harrison PJ. The distribution of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptor mRNA in human brain. *Brain Res* 1995; 676:157-168.
91. Hall H, Lunkdvist C, Halldin C, et al. Autoradiographic localization of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the post-mortem human brain using [<sup>3</sup>H] WAY-100635 and [<sup>11</sup>C] WAY-100635. *Brain Res* 1997; 745:96-108.
92. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999; 38:1083–1152.
93. Lanfumey L, Hamon M. Central 5-HT<sub>1A</sub> receptors: regional distribution and functional characteristics. *Nucl Med Biol* 2000; 27:429–435.
94. Wada Y, Nakamura M, Hasegawa H, Yamaguchi N. Role of serotonin receptor subtype in seizures kindled from the feline hippocampus. *Neurosci Lett* 1992;141:21–24.
95. Wada Y, Nakamura M, Hasegawa H, Yamaguchi N. Intra-hippocampal injection of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) inhibits partial and generalized seizures induced by kindling stimulation in cats. *Neurosci Lett* 1993; 159:179–182.
96. Lu KT, Gean PW. Endogenous serotonin inhibits epileptiform activity in rat hippocampal CA1 neurons via 5-hydroxytryptamine-<sub>1A</sub> receptor activation. *Neuroscience* 1998;86:729–737.

97. Salgado D, Alkadhi KA. Inhibition of epileptiform activity by serotonin in rat CA1 neurons. *Brain Res* 1995; 669:176–182.
98. Salgado-Commissariat D, Alkadhi KA. Serotonin inhibits epileptiform discharge by activation of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in CA1 pyramidal neurons. *Neuropharmacology* 1997; 36:1705–1712.
99. Gariboldi M, Tutka P, Samanin R, Vezzani A. Stimulation of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the dorsal hippocampus and inhibition of limbic seizures induced by kainic acid in rats. *Br J Pharmacol* 1996; 119:813–818.
100. Statnick MA, Dailey JW, Jobe PC, Browning RA. Abnormalities in 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptor binding in severe-seizure genetically epilepsy-prone rats (GEPR-9s). *Neuropharmacology* 1996; 35:111–118.
101. Pike VW, McCarron JA, Lammerstma AA, et al. First delineation of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in human brain with PET and [<sup>11</sup>C]WAY-100635. *Eur J Pharmacol* 1995; 283: R1–R3.
102. Pike VW, McCarron JA, Lammerstma AA, et al. Exquisite delineation of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in human brain with PET and [*carbonyl*-<sup>11</sup>C]WAY-100635. *Eur J Pharmacol* 1996; 301:R5–R7.
103. Lang L, Jagoda E, Schmall B, et al. Development of fluorine-18-labeled 5-HT<sub>1A</sub> antagonists. *J Med Chem* 1999; 42:1576–1586.
104. Toczek MT, Carson RE, Lang L, Ma Y, Spanaki MV, Der MG, Fazilat S, et al. PET imaging of 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 60:749-756.
105. Yan QS, Mishra PK, Burger RL, Bettendorf AF, Jobe PC, Dailey JW. Evidence that carbamazepine and antiepilepsirine may produce a component of their anticonvulsant effects by activating serotonergic neurons in genetically epilepsy-prone rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261:652–659.

106. Dailey JW, Reith ME, Yan QS, Li MY, Jobe PC. Anticonvulsant doses of carbamazepine increase hippocampal extracellular serotonin in genetically epilepsy-prone rats: dose response relationships. *Neurosci Lett* 1997; 227:13–16.
107. Biggs CS, Pearce BR, Fowler LJ, Whitton PS. Regional effects of sodium valproate on extracellular concentrations of 5-hydroxytryptamine, dopamine and their metabolites in the rat brain: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem* 1992; 59:1702–1708.
108. Southam E, Kirkby D, Higgins GA, Hagan RM. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol* 1998; 358:19–24.
109. Pintor M, Mefford IN, Hutter I, Pocotte SL, Wyler AR, Nadi NS. Levels of biogenic amines, their metabolites, and tyrosine hydroxylase activity in the human epileptic temporal cortex. *Synapse* 1990; 5:152–156.
110. Vinters HV, Armstrong DL, Babb TL, et al. The neuropathology of human symptomatic epilepsy. In: Engel J, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd ed. New York: Raven Press; 1999:593–608.
111. Henry TR. Functional neuroimaging with positron emission tomography. *Epilepsia* 1996; 37:1141–1154.
112. Theodore WH, Sato S, Kuffa C, Balish MB, Bromfield EB, Leiderman DB. Temporal lobectomy for uncontrolled seizures: the role of positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 32:789–794.
113. Henry TR, Mazziotta JC, Engel J, Jr., et al. Quantifying interictal metabolic activity in human temporal lobe epilepsy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10:748–757.
114. Kovacs DA, Zoll JG. Seizure inhibition by median raphe nucleus stimulation in rat. *Brain Res* 1974; 70:165–169.

115. Dailey JW, Reigel CE, Mishra PK, Jobe PC. Neurobiology of seizure predisposition in the genetically epilepsy-prone rat. *Epilepsy Res* 1989; 3:3–17.
116. Yan QS, Jobe PC, Dailey JW. Evidence that a serotonergic mechanism is involved in the anticonvulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy-prone rats. *Eur J Pharmacol* 1994; 252:105–112.
117. Statnick MA, Dailey JW, Jobe PC, Browning RA. Abnormalities in brain serotonin concentration, high-affinity uptake, and tryptophan hydroxylase activity in severe-seizure genetically epilepsy-prone rats. *Epilepsia* 1996; 37:311–321.
118. Salgado-Commissariat D, Alkadhi KA. Effects of serotonin on induced epileptiform activity in CA1 pyramidal neurons of genetically epilepsy prone rats. *Brain Res* 1996; 743:212–216.
119. Cavalheiro EA, Fernandes MJ, Turski L, Naffah-Mazzacoratti MG. Spontaneous recurrent seizures in rats: amino acid and monoamine determination in the hippocampus. *Epilepsia* 1994; 35:1–11.
120. Gentsch K, Heinemann U, Schmitz B, Behr J. Fenfluramine blocks low-Mg<sup>2+</sup>-induced epileptiform activity in rat entorhinal cortex. *Epilepsia* 2000; 41:925–928.
121. Natsume J, Kumakura Y, Bernasconi N, et al.  $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]methyl-L-tryptophan and glucose metabolism in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 60:756–761.
122. Liigant A, Haldre S, Oun A, et al. seizure disorders in patients with brain tumors. *Eur Neurol* 2001; 45:46-51.
123. Schaller B, Rüegg S. Invited Review: Brain tumor and seizures: Pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia* 2003; 44 (9): 1223-1232.

124. Kissinger PT, Hart JB, Adams RN. Voltammetry in brain tissue a neurophysiological measurement. *Brain Res* 1973; 55: 209.
125. Pranzateli MR, Tate E, Huang Y et al. neuropharmacology of progressive myoclonus epilepsy: response to 5-hydroxy-L-tryptophan. *Epilepsia* 1995; 36: 783-792.
126. Chugani DC, da Silva EA, Muzik O, Chakraborty PK, Manger TJ, Chugani HT. Abnormal serotonin synthesis in epileptic foci of children: an *in vivo* study with alpha [<sup>11</sup>C] methul-trptophan and positron emission tomography. *Epilepsia* 1997; 38 (3): 45-46.
127. Olsen R, Avoli M. GABA and epileptogenesis. *Epilepsia* 1997; 38 (4): 399-407.
128. Olsen RW, Wamsley JK, Lee R, Lomax P. benzodiazepine / barbiturate / GABA receptor-chloride ionophore complex in a genetic model for generalized epilepsy. In: Delgado-Escueta AV, Ward AA, Woodbury DM, eds. *Basic mechanisms of the epilepsies*. New York: Raven ress, 1986: 365-78.
129. Bradford HF. Glutamate. GABA and epilepsy. *Prog Neurobiol* 1995; 47: 477-511.
130. McDonald J, Garofalo E, Hood T, et al. Altered excitatory and inhibitory amino acid receptor binding in hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1991; 29: 529-541.
131. Johnson EW, deLanerolle NC, Kim JH, et al. central and peripheral benzodizepine receptors: opposite changes in human epileptogenic tissue. *Neurology* 1992; 42: 811-815.
132. Olsen RW, Bureau M, Houser CR, Delgado-Escueta AV, Richards JH, Mohler H. GABA-benzodiazepine receptors in human focal epilepsy. *Epilepsy Res* 1992; suppl 8: 389-397.

133. Avoli M, Williamson A. Functional and pharmacological properties of human neocortical neurons maintained in vitro. *Prog Neurobiol* 1996; 48: 519-554.
134. Babb TL, Pretorius JK, Kupfer WR, Crandall PH. Glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons are preserved in human epileptic hippocampus. *J Neurosci* 1989; 9: 2562-2574.
135. Houser CR, Miyashiro JE, Swartz BE, Walsh GO, Rich JR, Delgado-Escueta AV. Altered patterns of dynorphin immunoreactivity suggest mossy fiber reorganization in human hippocampal epilepsy. *J Neurosci* 1990; 10: 267-282.
136. Houser CR, Swartz BE, Walsh GO, Delgado-Escueta AV. Granule cell disorganization in the dentate gyrus: possible alterations in neuronal migration in human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1992; suppl 9: 41-49.
137. Sloviter RS. Permanently altered hippocampus structures, excitability, and inhibition after experimental status epilepticus in the rat: the "dormant basket cell" hypothesis and its possible relevance to temporal lobe epilepsy. *Hippocampus* 1991; 1: 41-66.
138. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SY, Alsanjari N, Stevens NA, Shorveon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, disembryoplastic neuroepithelial tumor and dysgenesis of the archicortex in epilepsy: clinical EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain* 1995; 118: 629-660.
139. Levkovitz Y, Segal M. 5-HT<sub>1A</sub> receptors modulate hippocampal reactivity to afferent stimulation. *J Neurosci* 1997; 17: 5591-5598.
140. Lu KT, Gean PW. Endogenous serotonin inhibits epileptiform activity in rat hippocampal CA1 neurons via 5 - hydroxytryptamine <sub>1A</sub> receptor activation. *Neuroscience* 1998; 86: 729-737.

141. Salgado –Commissariat D, Afkadhi KA. Serotonin inhibits epileptiform discharge by activation of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in CA1 pyramidal neurons. *Neuropharmacology* 1997; 36: 1705-1712.
142. Burnet PW, Eastwood SL, Lacey K, Harrison PJ. The distribution of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptor mRNA in human brain. *Brain Res* 1995; 676: 157-168.
143. Schlicker E, Fink K, Zentnerand J, Gorhort M. Presynaptic inhibitory serotonin autoreceptors in the human hippocampus. *Arch Pharmacol* 1996; 36: 393-396.
144. Broderick PA, Pacia SV, Doyle WK, Devinsky O. Monoamine neurotransmitters in resected hippocampal subparcellations from neocortical and mesial temporal lobe epilepsy patients: in situ microvoltammetric studies. *Brain Research* 2000; 878: 48-63.
145. Cadet JL, Ordonez SV, Ordonez JV. Methamphetamine induces apoptosis in immortalized neural cells: protection by proto-oncogene bcl-2. *synapse* 1997; 225: 176-290.
146. Cubella JF, Rayport S, Rajendran G, Sulzer D. Methamphetamine neurotoxicity involves vacuolation of endocytic organelles and dopamine dependent intracellular oxidative stress. *J Neurosci* 1994; 14: 2260-2271.
147. Kuhn D. Dopamine and its modulation of drug-induced neuronal damage, in: Massaro EJ, Schardein JL, Broderick PA, Schlaepfer TE, Matton JL (Eds). *Handbook of Neurotoxicology*, vol 2, Humana Press, Totowa, New Jersey 2000.
148. Hall S, Milne B, Jhaniandas K. Excitatory action of N-methyl-D-aspartate on the rat locus coeruleus is mediated by nitric oxide: *in vivo* voltammetric study. *Brain Res* 1998; 796: 176-186.
149. Smolders I, Bogaert L, Guy E, Michotte Y. Muscarinic modulation of striatal dopamine, glutamate, and GABA release, as measured with *in vivo* microdialysis. *J Neurochemistry* 1997; 68: 1942-1948.

150. Engel J. Surgery for epilepsy: a review. *Acta Neurology Scand*, 1986; 73: 551-560
151. Avoli M, Barbarosie M, Lucke A, et al. Synchronous GABA-mediated potentials and epileptiform discharges in the rat limbic system in vitro. *J Neurosci* 1996; 16: 3912–3924.

## **Sitios Web para Médicos**

American Epilepsy Society

<http://www.aesnet.org>

University of Washington Regional Epilepsy Center-Antiepileptic Drugs

<http://elliott.hmc.washington.edu/EpiInfo/antiepileptic.htm>

## **Sitios Web para Pacientes**

British Epilepsy Association

<http://www.epilepsy.org.uk>

Cyberonics (vagus nerve stimulation)

<http://www.cyberonics.com>

Epilepsy Canada (English and French)

<http://www.epilepsy.ca/>

Epilepsy Foundation of America

<http://www.epilepsyfoundation.org>

Epilepsy Information Service

<http://www.bqsm.edu/neuro/disease/epilinfo.shtml>

The Epilepsy Research Foundation

<http://www.erf.org.uk>

University of Washington Regional Epilepsy Center

<http://faculty.washington.edu/chudler/epi.html>

## ANEXOS.

### Anexo 1: Clasificación Internacional De Las Crisis Epilépticas\*.

#### Crisis Parciales (Focales, Locales)

- Crisis parciales simples (sin alteración de la conciencia)
  - Signos Motores
  - Síntomas Somato-sensoriales o sensitivas especiales
  - Signos o síntomas autonómicos.
  - Síntomas psíquicos
- Crisis parciales complejas (con alteración de la conciencia)
  - Inicio parcial simple seguida de alteración de la conciencia
  - Con alteración de la conciencia al inicio
- Crisis parciales que progresan a crisis generalizadas (tónicas, clónicas ó tónico-clónicas)
  - Crisis parciales simples que progresan a crisis generalizadas
  - Crisis parciales complejas que progresan a generalizadas
  - Crisis parciales simples que progresan a parciales complejas que progresan a crisis generalizadas.

#### Crisis Generalizadas (Convulsivas o No Convulsivas)

- Crisis de ausencia
  - Típicas (fijación de la mirada, parpadeo, ausencia de emoción,)
  - Atípica (asociada con movimiento)
- Crisis mioclónicas
- Crisis clónicas
- Crisis tónicas
- Crisis tónico-clónicas

- Crisis Atónicas

Crisis epilépticas no clasificadas

\* De la comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia.<sup>[2]</sup>

## Anexo 2. Clasificación Internacional de Epilepsias, Síndromes Epilépticos y Trastornos Epilépticos Relacionados \*

En relación con la Localización (focal, local, parcial) epilepsias <sup>1</sup>	Idiopática
	Sintomática
	Criptogénica (presumiblemente puede ser sintomática pero de causa desconocida)

- Epilepsia benigna de la infancia con espigas centrottemporal
- Epilepsia de la Infancia con paroxismos occipitales
- Epilepsia primaria de la lectura
- Epilepsia de lóbulo temporal
- Epilepsia de lóbulo frontal
- Epilepsia de lóbulo parietal
- Epilepsia de lóbulo occipital
- Epilepsia parcial continua crónica progresiva
- Epilepsia de lóbulo temporal
- Epilepsia de lóbulo frontal
- Epilepsia de lóbulo parietal
- Epilepsia de lóbulo occipital
- Epilepsia parcial continua crónica progresiva

Epilepsias Generalizadas	Idiopática
	Sintomática
	Criptogénicas
	Síndromes específicos (estados de enfermedad en los que las crisis se presentan como una característica predominante)
Epilepsias indeterminadas	Con características generales y focales

- Convulsiones neonatales benignas (familiar y no-familiar)
- Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
- Epilepsia de ausencia de la infancia
- Epilepsia mioclónica juvenil
- Epilepsia con crisis tónico clónico generalizadas al despertar

- Etiología no específica
  - Encefalopatía temprana mioclónica
  - Encefalopatía temprana infantil desencadenada por supresión
- Otras epilepsias sintomáticas generalizadas

- Síndrome de West (espasmos infantiles)
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Epilepsia con crisis mioclónicas-astáticas
- Epilepsia con ausencias mioclónicas

Síndromes específicos (estados de enfermedad en los que las crisis se presentan como una característica predominante)

- Crisis neonatales
- Epilepsia mioclónica severa de la infancia
- Epilepsia con espigas-ondas continuas durante el sueño de ondas lentas
- Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner)

	Otras epilepsias indeterminadas sin características inequívocas generalizadas o focales
Síndromes especiales	<p>Crisis relacionadas con situaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsiones febriles</li> <li>• Crisis aisladas o estatus epiléptico</li> </ul> <p>Crisis causadas por un evento agudo o tóxico, tal como sobredosis de drogas o alcohol, eclampsia o hiperglicemia</p>

\* De la Comisión de Clasificación y Terminología, de la Liga Internacional contra la epilepsia.<sup>[2]</sup>

† Síndrome definido por el tipo de crisis y otras características clínicas, entre las que se incluyen localización anatómica y etiología.

### Anexo 3. Fármacos Antiepilépticos

Agente(Nombre comercial)	Dosis	Sitio principal de acción	Tipo de crisis específico
Carbamacepina	10-40 mg/kg/día dividido en 3 o 4 dosis (tabletas regulares o suspensión) o dividida en dos dosis (formas de liberación extendida)	Canales de Sodio	Focal y secundariamente TC
Clonacepam	0.01-0.30 mg/kg/día en dos o tres dosis.	Receptores GABA	Todas las crisis focales y secundariamente generalizadas
Diacepam para administración rectal	2-5 años: 0.5 mg/kg 6-11 años: 0.3 mg/kg > 12 años: 0.2 mg/kg	Receptores GABA	Crisis agudas repetitivas
Etosuximida	15-40 mg/kg/día dividido en dos o tres dosis	Canales de calcio tipo-T	Ausencias
Felbamato	15-45 mg/kg/día (or 1,200-3,600 mg/día) dividido en dos o tres dosis	Receptores NMDA canales de sodio y receptores GABA	Focal y secundaria TC, síndrome de Lennox-Gastaut de
Fosfenitoina	10-20 mg/kg I.V. incrementando la dosis	Canales de sodio	Status epiléptico
Gabapentina	10-60 mg/kg/día	Incrementa la liberación de GABA	Focal y secundaria GTC
Lamotrigina	200-500 mg/día dividido en dos dosis se requiere incrementar la dosis lentamente, especialmente si se combina con ácido valproico o valproato.	Canales de Sodio (modulación de liberación de EAA) Canales de calcio	Focal y secundarias TC Ausencias Tónicas/atónicas TC mioclonías
Levetiracetam	1,000-3,000 mg/día dividido en dos dosis	Canales de Potasio y Canales de Sodio	Focal y secundarias TC
Loracepam	0.05-0.1 mg/kg I.V. (dosis total)	Receptores GABA	Status epiléptico
Oxcarbacepina	900-2,400 mg/día dividida en dos dosis	Canales de sodio	Focal y secundaria TC
Fenobarbital	2-5 mg/kg q.d. o en dividido en dos dosis	Chloride channels	Focal Primaria y TC secundaria
Fenitoina	Mantenimiento: 3-7 mg/kg/día, dividido en tres dosis; dosis única o dividido en dos dosis para las formas de liberación prolongada	Canales de Sodio Canales de calcio Receptores NMDA	Focal Primaria y secundaria TC
Primidona	500-1,500 mg/día dividido en dos o tres dosis	Canales de cloruro Recaptura de GABA	Focal Primaria y secundaria TC
Tiagabine	32-56 mg/día dividido de dos a cuatro dosis	Canales de Sodio Canales de Potasio Receptores Glutamato Inhibición de la anhidrasa carbónica	Parcial focal y secundaria TC Tónica/atónica TC mioclonía
Topiramato	500-3,000 mg/día dividido en dos a cuatro dosis	Canales de sodio	GTC Focal and secundaria, ausencias
Ácido Valproico/Valproato de sodio	500-3,000 mg/día dividido en dos a cuatro dosis	Canales de calcio	GTC Tónico / atónico Mioclonías
Vigabatrina	2-4 g/día	GABA transaminasa	Focal y secundaria TC

			Espasmos infantiles Síndrome de Lennox- Gastaut
Zonisamida	200-600 mg/día dividida en dos dosis	Canales de Sodio Canales de calcio Inhibición de anhidrasa carbónica	Focal primaria y secundaria TC

\* Raramente, la lamotrigina puede exacerbar las crisis mioclónicas

† No disponible en los EUA

EAA-aminoácidos excitatorios GABA-ácido- $\gamma$ -aminobutírico TC—generalizadas tónico clónicas NMDA--*N*-methyl-D-aspartato

## Anexo 4. Reacciones idiosincráticas a drogas antiepilépticas [23, 29]

Fármaco	Agranulocitosis	Dermatitis alérgica/Rash	Anemia Aplástica	Falla Hepática	Pancreatitis	Reacción Sérica	Síndrome de Stevens-Johnson	Efectos Teratogénicos (Categoría de Embarazo según FDA*)
Carbamacepina	+	+	+	+	+	+	+	Defectos de tubo neural, anomalías faciales, microcefalia (D)
Clonacepam	+	-	-	-	-	-	-	(D)
Etosuximida	+	+	+	-	-	+	+	(C)
Felbamato	+	+	+	+	-	-	-	(C)
Gabapentina	-	+	-	-	-	-	-	(C)
Lamotrigina	-	+	-	-	-	-	+	(C)
Levetiracetam	-	+	-	-	-	-	-	(C)
Oxcarbacepina	-	+	-	-	-	-	-	(C)
Fenobarbital	+	+	-	+	-	+	+	Anormalidades faciales (D)
Fenitoina	+	+	+	+	+	+	+	Anormalidades faciales, IQ bajo, IUGR (D)
Primidona	+	+	-	+	-	+	+	Anormalidades faciales, IQ bajo (D)
Tiagabina	-	+	-	-	-	-	-	(C)
Topiramato	-	+	-	-	-	-	-	(C)
Valproato	+	+	+	+	+	+	+	Defectos de tubo neural, Anormalidades faciales (D)
Zonisamida	-	+	-	-	-	-	+	(C)

\* Categoría de Embarazo de la FDA C: estudios en animals en reproducción han mostrado un efecto adverso en el feto, no hay estudios adecuados o bien controlados en humanos, pero los beneficios potenciales pueden garantizar el uso del fármaco en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales.

Categoría de Embarazo de la FDA D: hay evidencia positiva de riesgo para el feto humano basándose en reacciones adversas de datos de investigación o estudios en humanos, pero los beneficios potenciales pueden garantizar el uso del fármaco en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales.

FDA—Administración de Alimentos y Fármacos IQ—coeficiente intelectual IUGR—retraso del crecimiento intrauterino

## Anexo 5: Escala Modificada de Engel <sup>150</sup>

### **Grupo I: Libre de crisis.**

A-Completamente libre de crisis después de la cirugía.

B-Solo auras después de la cirugía.

C-Algunas crisis después de la cirugía pero libre de ellas al menos por dos años.

D-Solo crisis a la supresión del medicamento.

### **Grupo II: Rara ocurrencia de crisis.**

A-Inicialmente libre de crisis pero raras ahora.

B-Raras crisis después de la cirugía.

C-Crisis ahora pero raras al menos por dos años.

D-Solo crisis nocturnas.

### **Grupo III: Meritoria mejoría de las crisis.**

A-Meritoria reducción de las crisis ( más del 90% ).

B-Prolongado intervalo sin crisis pero menor de dos años.

### **Grupo IV: No mejoría de las crisis.**

A-Significativa reducción de las crisis ( entre el 50 y 90% ).

B-Poco cambio aparente ( reducción de menos del 50% ).

C-Peor.