



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEUROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA
"MANUEL VELASCO SUAREZ"
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA**

**VALOR DE LA ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA
MAGNETICA EN LA ESCLEROSIS MESIAL TEMPORAL
PARA LATERALIZACIÓN Y DIFERENCIACIÓN CON
OTRAS PATOLOGÍAS:**

Correlación con histopatología.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

N E U R O L O G O

PRESENTA:

DR. GERARDO ALI REYES GUTIERREZ





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.

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

**Dra Teresa Corona
Directora de Enseñanza
INNN “MVS”**

**Dr. Fernando Zermeno
Subdirector de Neurología
INNN “MVS”**

**Dr. Mario Alonso Vanegas
Neurocirujano
Tutor de la tesis**

TESIS DE NEUROLOGIA

TITULO:

VALOR DE LA ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ESCLEROSIS
MESIAL TEMPORAL PARA LATERALIZACIÓN Y DIFERENCIACIÓN CON OTRAS
PATOLOGÍAS: CORRELACION CON HISTOPATOLOGIA

AUTOR:

Dr. Gerardo Ali Reyes Gutiérrez

INSTITUCION:

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"

TUTOR:

Dr. Mario Alonso
Neurocirujano, Cirugía de epilepsias, INNN "MVS"

COAUTORES:

Dr. Róger Carrillo
Neurorradiólogo, Departamento de Neuroimagen, INNN "MVS"

Dr. Luis Ruano Calderón
Neurólogo, Nervio y Músculo

Dr. Jesús Ramírez
Neuropsiquiatra, Departamento de Neuropsiquiatría, INNN "MVS"

Dra. Iris Martínez
Neuróloga epileptóloga, Departamento de Neuropsiquiatría, INNN "MVS"

Dra. Nieves Giselle Eva Torres
Neurorradiología, INNN "MVS"

Dr. Daniel Rembao
Patólogo, Oncopatólogo, Departamento de Neuropatología, INNN "MVS"

Dra. Rosalba Vega, Neuropatología
Departamento de Neuropatología, INNN "MVS"

Dr. Jorge Burgos
Neurólogo, Electrofisiólogo, Departamento de Electrofisiología, INNN "MVS"

A Dios
A Giselle y Julia María mi inspiración, mi amor y agradecimiento
A Coralia por tu apoyo y cariño
A toda mi familia
Al Dr. Carrillo, un amigo, un maestro
A todos mis maestros de Neurología
Al Dr. Enrique Otero (q.e.p.d.), un mentor que siempre nos impulsaba
A la institución que me formó y apoyó, en especial a la Dra. Corona y el Dr. Zermeño
A los departamentos de neuroimagen, patología y electrofisiología
A mis compañeros residentes
A mi país

INDICE

1. RESUMEN	6
2. ANTECEDENTES	7
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4. HÍPOTESIS	20
5. OBJETIVOS	21
6. JUSTIFICACIÓN	22
7. METODOLOGÍA	23
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	36
9. APÉNDICE	37
10. RESULTADOS	42
11. DISCUSION	45
12. CONCLUSIONES	48
13. REFERENCIAS	49

Resumen

Antecedentes y objetivos: La epilepsia del lóbulo temporal medial es la principal causa de epilepsia. La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) se ha descrito como un estudio útil en la lateralización del foco y en el diagnóstico de esclerosis mesial temporal (EMT). Pocos estudios han correlacionado espectroscopia con histopatología y ninguno ha evaluado la utilidad para establecer el diagnóstico diferencial de las diferentes etiologías de la epilepsia del lóbulo temporal medial.

Material y métodos: el período del estudio abarcó 18 meses, se evaluaron 25 pacientes con epilepsia temporal medial refractaria al tratamiento e indicación quirúrgica con diferentes etiologías, a todos se les realizó evaluación clínica, EEG, IRM, ERM univoxel con TE 144 mSeg con modo de localización PRESS en 3 teslas. En todos los casos se realizó lobectomía temporal y se obtuvo muestra para histopatología del hipocampo y amígdala afectados.

Resultados: 13 individuos tuvieron diagnóstico histopatológico de EMT y 12 de otras patologías principalmente tumorales (28%) predominando los gliales. Las lesiones no tumorales correspondieron al 20%. Una relación NAA / Cr + Cho igual o menor de 0.4 diferenció entre tumores y EMT ($p=0.02$) y entre tumores y otras patologías ($p=0.05$); valores menores de 0.63 y mayores de 0.04 discriminan lesiones tumorales y EMT ($p=0.02$). Valores mayores o iguales a 0.75 no permiten diferenciar entre EMT y otras patologías ($p=0.37$). Aunque hubieron diferencias entre el lado afectado y el sano estas no fueron estadísticamente significativas para apoyar lateralización en pacientes con EMT. La IRM convencional mostró adecuados niveles sensibilidad y especificidad.

Conclusiones: La IRM convencional continúa siendo el método más útil en la lateralización y diagnóstico diferencial en la epilepsia del lóbulo temporal medial. La ERM puede servir de apoyo en la diferenciación de la patología del lóbulo temporal medial pero es poco útil para lateralizar pacientes con EMT.

Antecedentes

La esclerosis mesial temporal (también conocida como esclerosis del hipocampo de Ammon o esclerosis hipocampal) es la anomalía más frecuentemente encontrada en la epilepsia del lóbulo temporal, la cual a su vez en general es el trastorno epiléptico más frecuente y de más difícil de controlar con tratamiento médico, con un porcentaje actual libre de epilepsia que oscila en diferentes estudios entre el 11 y el 46%. De hecho hasta el 50% de las epilepsias de difícil control farmacológico o fármaco-resistentes, tienen como sustrato patológico la esclerosis mesial temporal. La prevalencia de la epilepsia en escolares de México es de 11.4 por 1,000 personas^{1, 2}. Todo esto da una idea general de la magnitud de esta entidad como problema de salud y de las actuales dificultades para su control adecuado.

Clínicamente son frecuentes los antecedentes de alta incidencia familiar de convulsiones febriles durante el primer año de vida y después de un periodo de silencio que dura 3 a 20 años los pacientes desarrollan crisis parciales complejas. También es frecuente el desarrollo de auras (síntomatología parcial simple) que es seguida por la suspensión de la actividad y obnubilación de la conciencia, asociada a automatismos manuales y oromandibulares (crisis parciales complejas). En el periodo postictal son prominentes la confusión con disfasia cuando existe compromiso del hemisferio dominante.³ Inicialmente las crisis pueden ser controladas con antiepilépticos pero posteriormente se tornan de difícil control (40 – 60% de las epilepsias de difícil control son esclerosis mesial temporal en los estudios patológicos).

Para el diagnóstico son de utilidad la resonancia magnética (IRM) convencional. Actualmente se investigan la espectroscopia por resonancia magnética (ERM) y la resonancia funcional. La tomografía por emisión de positrones (PET) al igual que la tomografía de emisión de fotón único (SPECT) son también útiles. La TAC puede ser más bien útil para el diagnóstico de epilepsias sintomáticas como algunos tumores del SNC primarios o metastásicos, zonas de gliosis, en trauma craneal, otras lesiones calcificadas, hemorragia intracraneal y malformaciones vasculares diversas. No es sensible ni

específica ni tiene adecuado valor predictivo en la esclerosis mesial temporal, neoplasias de bajo grado, la mayoría de displasias corticales y algunos tipos de malformaciones vasculares, las cuales en conjunto son la causa mas frecuente en individuos con epilepsia. La IRM tiene algunas limitantes como su aplicación en pacientes con claustrofobia, algunos implantes y requerimiento de monitoreo continuo⁴.

En general las principales indicaciones de la resonancia magnética en las epilepsias en general son el inicio de epilepsia focal a cualquier edad, el hallazgo a cualquier edad de signos focales neuro-psicológicos en un paciente aun con epilepsia generalizada o no clasificable, la epilepsia que cambia su patrón de crisis, que se convierte en epilepsia de mal control aun con el tratamiento habitual o epilepsia de difícil control desde un inicio⁴. No es imperativo realizar estudios de neuroimagen en paciente con algunos síndromes epilépticos idiopáticos bien definidos, por ejemplo la epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia mioclónica benigna de la infancia, ausencias juveniles, ausencias infantiles y epilepsia benigna de la infancia con punta centro-temporales⁵.

Como la mayoría de las lesiones epileptogénicas se encuentran en el lóbulo temporal, se obtienen imágenes volumétricas y coronales, en un plano oblicuo perpendicular al eje del hipocampo^{4,5}. Desde el punto de vista de neuroimagen en la esclerosis mesial temporal la resonancia magnética es hasta hoy el método diagnostico mas útil por su sensibilidad y especificidad cuando la perdida neuronal es de al menos 50%⁶ (cuadro 1). También permite detectar la presencia de cambios de intensidad en la señal, volumen y forma de la amígdala, el uncus, giro parahipocampal, sustancia blanca, neocorteza del lóbulo temporal. Los cambios mencionados anteriormente, pueden coexistir con los cambios del hipocampo; sin embargo aun no se ha profundizado en el estudio de estas estructuras.⁷ Sin embargo es muy importante la correlación clínica e imagenológica pues no todas las alteraciones estructurales encontradas en imagen son necesariamente epileptogénicas. Por otro lado solo cerca del 70% aproximadamente de las epilepsias en general muestran lesiones estructurales^{3,8}. Para obtener una visualización optima de la anatomía del hipocampo se toma en cuenta la segmentación y la morfología en tres partes que son

cabeza, cuerpo y cola y su ubicación espacial incluyendo una secuencia de FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery)³.

Los principales hallazgos imagenológicos en IRM en la esclerosis hipocampal son:

1. Atrofia, con pérdida de la estructura interna del hipocampo.
2. Incremento de intensidad de la señal en las imágenes de T2 ponderadas del hipocampo.
3. Atrofia del lóbulo temporal anterior
4. Pérdida de la diferenciación entre sustancia gris y blanca.

Estos cambios no se presentan con uniformidad a lo largo de todo el hipocampo, siendo el cuerpo el área con frecuencia comprometida. La pérdida del volumen del hipocampo y los cambios de señal son los indicadores más sensibles y específicos de la esclerosis del hipocampo⁷. *El incremento de señal por sí misma no es un hallazgo específico* y puede ser el resultado de píxeles que contienen volumen parcial de LCR o presencia de tejido extraño.

La evaluación de la atrofia hipocampal puede ser mejorada por la **cuantificación del volumen**, pero este método consume tiempo, requiere de post-procesamiento por el computador y de la experiencia de un operador experimentado⁹. El estudio volumétrico permite la identificación de asimetrías insignificantes del volumen y la detección de atrofia bilateral si se utiliza un procedimiento normalizado⁷.

También se puede cuantificar la señal del T2 en el hipocampo midiendo el tiempo de relajación de T2 en este. Esto se conoce como mapeo T2 o **relaxometría de T2**. El tiempo de relajación de T2 puede ser cuantificado midiendo el decaimiento de la intensidad de la señal en diferentes tiempos de eco, por lo general en 16 ecos que van desde 20 ms a 256 ms, en una serie de imágenes adquiridas en la misma estructura. El tiempo de relajación de T2 es muy preciso en el tejido normal, esto facilita la detección de patología sin necesidad de realizar mediciones comparativas. La relaxometría de T2 ha

probado ser una medición sensible de patología hipocampal que permite detectar daño hipocampal bilateral ligero que no sería fácil de reconocer en el análisis visual¹⁰.

Sustrato patológico	Sensibilidad IRM (%)	Frecuencia en series clínicas (%)	Frecuencia en series quirúrgicas (%)
Esclerosis temporal mesial	90-95	25	55
Tumores intracraneales	100	5	20
Malformaciones vasculares	100	6	2
Anormalidades del desarrollo	80-90	21	3
Encefalomalacia cortical	80-90	14	3
IRM normal	0	29	15

Cuadro 1. Sensibilidad de la IRM para lesiones causantes de epilepsia.

Los hallazgos de la esclerosis mesial temporal en la IRM de alta resolución cuando coinciden con el foco EEG ipsilateralmente son altamente predictivos de buen resultado después de la lobectomía temporal anterior.

La **espectroscopía por resonancia magnética** es una nueva técnica no invasiva que permite la evaluación del metabolismo cerebral sin la inyección de compuestos radioactivos. La espectroscopia por IRM de protones ha sido usada ampliamente para medir el rango de N-acetilaspartato (NAA), un aminoácido que es abundante en las neuronas, creatina/fosfocreatina (Cr) o colina/fosfocolina (Cho), aminoácidos encontrados tanto en neuronas como en células gliales entre otros metabolitos (cuadro 2). Una disminución en el rango de NAA/Cr o de NAA/Cho es característico en una amplia variedad de lesiones caracterizadas por pérdida neuronal tales como infartos antiguos o recientes, despoblación neuronal o tumores. Muchos grupos han reportado encontrar reducción del NAA/Cr o del NAA/Cho en la epilepsia del lóbulo temporal, sin embargo esto no ha sido reproducido de forma universal. Si esta técnica es útil en pacientes epilépticos sin lesiones en IRM, particularmente en aquellas con epilepsia extratemporal, es aun menos claro. La espectroscopia por resonancia magnética también ha sido usada

para medir los niveles de lactato postictales, sin embargo su utilidad clínica debe aun ser establecida¹¹.

Metabolitos	Comentario	Incremento	Disminución
NAA (N Acetil aspartato)	Pico en 2.02; 2.5 y 2.6 ppm. El más elevado pico en el espectro. Concentración similar en la sustancia blanca y gris Marcador de viabilidad y densidad neuronal y axonal Puede ser normal en daño agudo	Enfermedad de Canavan Niños en desarrollo Hiperosmolaridad Recuperación axonal	Cualquier daño cerebral agudo
Cr – creatina	Picos 3.02 y 3.94 ppm Usado como referencia interna, dado que es el metabolito cerebral mas estable Sintetizado en el hígado y en los riñones Su concentración esta algunas veces mas elevada en la sustancia gris que en la blanca Es un marcador de metabolismo cerebral	Después del transplante hepático Trauma (hiperosmolaridad) Ancianos	Tumores Infecciones Necrosis Esclerosis múltiple (brote) PLM Enfermedad hepática crónica Hipoxia EVC Neonatos Trauma (hiponatremia, SIHAD)
Cho – colina	Pico 3.22 Su concentración es un poco mayor en la sustancia blanca que en la gris Componente de el metabolito de fosfolípidos y marcador de recuperación celular, reflejando la proliferación celular	Tumores, trauma, encefalitis, hiperosmolaridad, desmielinización, hematoma organizándose, pseudotumor, infarto, diabetes, ancianos, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, neonatos, después de transplante hepático.	Toxoplasmosis, abscesos, necrosis, enfermedad hepática, encefalopatía hepática, hiponatremia, SIADH
mi – mio – inositol	Pico 3.56 y 4.06 ppm Marcador glial localizado en los astrositos producto de la degradación de la mielina Osmolito mas importante en la regulación del volumen celular	Esclerosis múltiple, HIV, PML, neonatos, leucodistrofia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de pick, síndrome de Down	Hiponatremia, SIADH, tumores, encefalopatía hepática y metabólica, infarto
Lac – lactato	Pico doble centrado a 1.33 ppm y segundo pico en 4.1 ppm, suprimido con supresión de líquidos. Invierte con TE de 135 o 144 ms Un pico pequeño normal, puede ser observado en niños pretérmino y de término. Indica glicólisis anaeróbica	Hidrocefalia, hipoventilación e hiperventilación, hipoxia, anoxia, infarto agudo y subagudo, necrosis, lesiones místicas, abscesos, PLM, tumores, recuperación de la hiperglicemia, neonatos normales (moderadamente incrementado), desmielinización, desordenes mitocondriales	
Lípidos	Múltiples picos dentro de 0.8 y 1.3 ppm	Indica necrosis y o disrupción de las fibras de mielina Tumor, necrosis, absceso, tuberculosis, toxoplasmosis, PML, cryptococoma, hipoxia, infarto, mielínolisis pontina, desmielinización.	
Alanina	Pico 1.48 ppm	Meningiomas, abscesos, neurocisticercosis	
Glx glutamina – y glutamato	Pico 2.1 – 2.55 ppm Glutamina – Marcador de astrositos	Encefalopatía hepática crónica Encefalopatía hipóxica y cuasiahogamieto Trastorno afectivo bipolar	Alzheimer Hiponatremia Trauma craneal

Metabolitos	Comentario	Incremento	Disminución
	Glutamato – neurotoxina Ruta principal de la entrada de amoniaco	Trastorno de déficit de atención Síndrome de Reye Encefalopatía Meningiomas Deficiencia de ornitín transcarbamilasa	SIADH
Ciloinositol	Pico 3.36 ppm	Tumores	
Glucosa	3.43 ppm	Nutrición parenteral Diabetes mellitus (cetoacidosis) Encefalopatía hipóxica	
Cetonas	2.2 ppm	Cetoacidosis diabética	
Manitol	3.8 ppm	Tumores tratados con manitol	
Etanol	1.16 ppm	Abuso de licor	
Macromolécul as	0.5 – 1.8 ppm	Síndrome del niño agitado Desmielinización Niños en desarrollo	
MP – picos marcadores	2 – 2.6 ppm	Desmielinizantes HIV Leucodistrofia multifocal progresiva	
Aminoácidos eitósolicos	0.9 ppm	Abscesos y neurocisticercosis	
Acetato	1.92	Abscesos y NCC	
Succinato	2.4 ppm	Abscesos y NCC	
Aspartato	2.6 ppm	Abscesos y NCC	
Glicina	3.56 ppm	Hiperglicemia	

Cuadro 2. Metabolitos determinados en la ERM, localización y significancia

Aprobada por la FDA como un método no invasivo que provee información metabólica acerca del cerebro, la espectroscopia por resonancia magnética permite la caracterización de los tejidos sobre un nivel bioquímico sobrepasando en este sentido el estudio de resonancia magnética convencional¹². La espectroscopia por resonancia magnética detecta los metabolitos mencionados por que están constituidos de hidrogeno y existen a concentraciones mayores de 0.5 mmol/litro, también resuenan a diferentes frecuencias a lo largo del eje químico horizontal, además la señal del hidrogeno del agua es anulada. La posición química de los metabolitos esta dada en partes por millón (PPM).

Varios estudios de casos y controles demuestran a la espectroscopia por resonancia magnética como una herramienta útil en el abordaje de la epilepsia del lóbulo temporal (cuadro 3) por su adecuada sensibilidad para la lateralización e inclusive mejora la posibilidad de detectar bilateralidad en relación a la resonancia magnética convencional^{13, 14 15}. Otro estudio se encontró que la espectroscopia por resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones pueden lateralizar la epilepsia pero la primera es mejor para detectar anomalías bilaterales¹⁶.

Achten et al¹⁴ describió los hallazgos de ERM en pacientes con epilepsia como la disminución del N-acetil aspartato, disminución de la relación N-acetil aspartato / creatina, disminución de la relación N-acetil aspartato / colina y de la relación N – acetil aspartato / colina + creatina, lo que indica pérdida neuronal y / o disfunción. El aumento de la colina y la creatina indican astrocitosis reactiva. El aumento del mioinositol indica gliosis reactiva y astrocitosis. También se ha encontrado aumento de lactato y lípidos en las primeras 24 horas después de una crisis¹⁷ el cual puede persistir hasta por 7 días¹⁴ y en este caso puede apoyar la lateralización.

REVISTA	AUTOR	OBJETIVO	N	CASOS	CTROL	RESULTADOS	PATO-LOGIA
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65:518–522	José A Mendes-Ribeiro et al ¹⁸	Comparar ERM en mal control vrs adecuado control crisis y sanos	24	12 EMT	12 SANOS	↓ NAA / Cr y NAA / Cho mayor en pacientes con mal control de crisis	NO
Neurology 1999 Jul;13;53(1):173-6.	Hugg JW et al ¹⁹	Hallazgos en pacientes con EMT	16	8 EMT	8 SANOS	↓ NAA	NO
Neurology 1998; Vol 51, Issue 1 66-71	Kuzniecky Ruben et al ²⁰	Lateralización con ERM y volumetría	30	30 EMT	N / A	97% de lateralización correcta	NO
MRI, 1998 Oct, Volume 16, Issue 8, Pages 969-979	Corinne et al ²¹	Hallazgos en pacientes con EMT	22	11 EMT	11 SANOS	↓ NAA	SI
AJR 1998 March, 170, 771-776	Thompson Jill E, Castillo Mauricio et al ²²	Comparar ERM con métodos estándar de diagnóstico para lateralización	22	12 EMT	10 SANOS	↓ NAA con asimetría ≥15% entre ambos lados lateralizó en 100%. ↓ NAA /Chol. ↓ NAA / Cr + Cho	NO
Am J Neuroradiol 2001, 22:625–631	Park S. et al ²³	Comparación con PET	33	33 EMT	N / A	NAA / Cho < 0.8 NAA / Cr < 1 correlacionó en 85% con PET	NO
Am J Neuroradiol 2001; 22(1):152-7	Castillo M et al ²⁴	Hallazgos post ictales por ERM	21	17 EMT	5 SANOS	↑ Lípidos / lactato 94% postictal lado afectado y 77% lado sin actividad	NO
Am J Neuroradiol 2001, 58:2048–2053	Kuzniecky Ruben et al ²⁵	Correlación Volumetría / ERM / histopatología	40	40 EMT		No correlación Cr / NAA e histopatología pero si entre volumetría / histopatología	SI
Arch Neurol 2002; 59, 1882 - 1856	Knolton R. et al ²⁶	Comparar PET vrs ERM en EMT	29	29 EMT		↓ índice metabólico de glucosa (0.85 vrs 0.95) y ↑ índice Cr/NAA (1.26 vrs	NO

REVISTA	AUTOR	OBJETIVO	N	CASOS	CTROL	RESULTADOS	PATO-LOGIA
						0.88) en lado afectado vrs "sano"	
Am J Neuroradiol, 2002, 23:1359–1368	Aristides A. Capizzano et al ²⁷	Cambios de ERM en EMT y lateralización	27	15 EMT	12 SANOS	↓ NAA 23.3% vrs controles y 19.3% vrs lado sano. Lateralización S 87% E 92%	NO
Epilepsia 2003; 44(7):977-980	Mueller Sussane G. et al ²⁸	Evaluar lateralización con ERM y valor del mioinositol	40	24 EMT	16 SANOS	↓ NAA en lado enfermo lateraliza 82%	NO
Annals of Neurology, 2004, Vol 35, Issue 2 , Pages 211 – 216	Fernando Cendes et al ²⁹	Determinar zona de mayor daño axonal	10	10 EMT		↓ NAA	NO

Cuadro 3. Resumen de los principales estudios sobre ERM en la EMT

Thompson JE et revisaron la capacidad de la espectroscopia por resonancia magnética con los otros métodos estándares para lateralizar el hipocampo anormal en un grupo de pacientes con crisis parciales complejas. Escogieron diez voluntarios sanos y doce pacientes con epilepsia de difícil control a los que se les realizó video electroencefalograma, SPECT ictal, PET interictal, IRM convencional y pruebas neuropsicológicas. Los resultados de la espectroscopia por IRM fueron también comparados con el control postquirúrgico de las crisis. El 90% de los controles no mostraron diferencias en el N – acetil aspartato. Un control mostró asimetría en el N – acetilaspartato entre los lados. En general el grupo control no mostró diferencias estadísticamente significativas en los rangos de N – acetil aspartato / creatina, N – acetil aspartato / colina, o creatina / colina cuando se compararon los lados. El grupo de pacientes mostraron asimetría en el N – acetil aspartato, índice de N – acetil aspartato colina, N – acetil aspartato creatina, y N – acetil aspartato creatina + colina. Con éste último índice 11 de los 12 pacientes fueron adecuadamente lateralizados. Los lados sanos de los pacientes en general no mostraron diferencias significativas en los valores de los metabolitos¹³.

Park S-W et al en el 2001 evaluaron la capacidad de lateralizar de la ERM de univoxel comparándola con el PET y la IRM. Estudiaron prospectivamente 33 pacientes, todos con diagnóstico de EMT. Todos tuvieron estudio patológico y además se evaluó la evolución posquirúrgica en cuanto a las crisis durante un año. Se obtuvieron los rangos de

metabolitos NAA / Cho y NAA / Cr. Encontraron que un rango menor de 0.8 o menos de Naa / Cho y de 1.0 o menos de NAA / Cr tiene una sensibilidad de 85% comparada con la IRM como Gold Estándar; similar sensibilidad fue encontrada en el PET. Se observaron lesiones bilaterales en 30% de pacientes por ERM y falsa lateralización en 3% en relación a IRM (el PET tuvo 6%). La concordancia ERM – PET fue de 73%²³.

Tanto en pacientes con esclerosis mesial temporal como en pacientes sanos el rango N – acetil aspartato creatina + colina es pequeño en las porciones anterior y posterior del hipocampo³⁰.

En general un índice de N – acetil aspartato creatina + colina menor de 0.71 junto con un índice de asimetría temporal mayor de 11% permite lateralizar el foco correctamente en el 81% de los pacientes. Sin embargo si el índice de N – acetil aspartato creatina + colina está disminuido en ambos hipocampos el índice usado para la lateralización es 5.5%¹⁴. En el estudio de Kuzniecky³¹ con un índice de asimetría mayor o igual a 15% se logró lateralizar el 92% de los pacientes.

La presencia de disminución del NAA en el hipocampo afectado apoya la lateralización tanto como el EEG^{32, 33}. El análisis cuantitativo combinado con el cualitativo permite una mejor capacidad de lateralización³⁴.

Se pueden resumir los hallazgos presentados en el cuadro 3 en relación a los hallazgos por ERM en la EMT como:

1. $\downarrow$ NAA, NAA / Cr, NAA / Cho y NAA / Cho + Cr (*indicando pérdida neuronal y o disfunción neuronal*)
2. $\uparrow$ Cho y Cr (*indica astrocitosis reactiva*)
3. $\uparrow$ mI (*gliosis y astrocitosis reactiva*)
4. $\uparrow$ lactato y lípidos en las primeras 24 horas (*después de la crisis, puede persistir por hasta 7 días*)

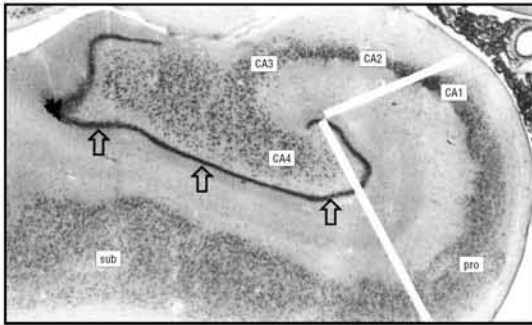
Aunque existen estudios para evaluar la capacidad de apoyar la lateralidad prequirúrgicamente del foco en EMT no se han descrito estudios que comparen la utilidad de este estudio para la diferenciación de la etiología de la epilepsia del lóbulo temporal medial, principalmente en lesiones como la esclerosis mesial temporal y otras como displasias, malformaciones, gliomas de bajo grado, etc. Por otro lado existen pocos estudios que han usado el Gold Estándar de la histopatología en la comparación de sus resultados con la ERM.

La tomografía de emisión de fotón único o SPECT (por sus siglas en ingles) ha sido usada en el estudio y el diagnostico de las epilepsias desde la década pasada. La SPECT es más fácilmente disponible que la PET (tomografía de emisión de positrones) y es considerablemente menos cara. La SPECT no esta indicada para la mayoría de pacientes con epilepsia pero tiene un papel importante en la investigación de candidatos quirúrgicos.^{35, 36, 37}. Estudios de correlación han demostrado que aproximadamente el 50% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal bien documentada demuestran hipo perfusión temporal en el foco epileptógeno correspondiente de la región temporal. Sin embargo muchos pacientes con epilepsia del lóbulo temporal no muestran anormalidades en el estudio de SPECT interictal. Además, 5 a 10% de los pacientes pueden demostrar hipoperfusión en la región temporal contralateral, elevando la posibilidad de lateralización falsa³⁸. Sin embargo estudios interictales pueden confirmar la lateralización en pacientes con IRM bien definida y anormalidades electroencefalográficas, el estudio tiende a ser redundante y además no es costoefectivo. Sin embargo el estudio interictal puede ser útil como estudio de base para futuras comparaciones con SPECT ictales o postictales en pacientes seleccionados. *El estudio ictal puede tener una sensibilidad de hasta 90%*, siendo sin embargo mas difícil de realizar en estas condiciones, mostrando en la mayoría de los casos un patrón de hiperperfusión global en el lóbulo que focaliza con hipoperfusión en el resto de las áreas corticales tanto del mismo lado como del lado contrario. También se puede mostrar hiperperfusión del área que focaliza circunscrita a las estructuras mesiales. en la minoría de los casos.

La *PET* (tomografía de emisión de positrones) después de la inyección de 18-fluorodeoxiglucosa (18-FDG) ha sido ampliamente usado como una medida del flujo cerebral y provee de resolución espacial superior y cuantificación más reproducible que el SPECT. Sin embargo dado que los pacientes deben ser sometidos al estudio dentro de minutos de la administración de la 18-FDG, esta técnica es impráctica para estudio ictales; esta disponible en menos centros en relación a la SPECT. Sin embargo, el costo del dispositivo del PET es mayor que el de SPECT. Aun mas, el PET interictal es superior al SPECT interictal para detectar áreas de hipometabolismo, particularmente en pacientes con estudios normales de IRM. La comparación del PET interictal con SPECT ictal o interictal indica que el PET tiene una sensibilidad ligeramente inferior (60 – 87%) en pacientes que no tienen anomalías estructurales en la IRM, aunque esas estimaciones se basan en datos de muy pocos pacientes^{39,40}.

Los hallazgos electroencefalográficos de la esclerosis mesial temporal pueden ser detectados hasta en el 60% de pacientes con registros de superficie, aplicando el Sistema Internacional 10 – 20 y electrodos anterotemporales⁴¹. Por otra parte con el uso de electrodos esfenoidales insertados bajo fluoroscopia el porcentaje de patrones ictales que localiza el foco epiléptico de forma fidedigna aumenta en un 80 a 90%⁴². Según la descripción de Risinger⁴³ el inicio ictal se presenta frecuentemente como una atenuación de la actividad de fondo, la cual puede tener una distribución focal o difusa. Dicha atenuación va seguida de una actividad rítmica theta a 5 hertz o mayor en las derivaciones temporales; el voltaje es mayor en los electrodos anterotemporales o esfenoidales. La identificación de dicho patrón temporal en las derivaciones temporales durante los 30 primeros segundos de la crisis hace sospechar un foco en las estructuras mesiales con una certeza del 85 – 90%⁴⁴. Con el de electrodos esfenoidales insertados por fluoroscopia puede observarse actividad rítmica alfa – beta. La colocación del electrodo esfenoidal inmediatamente por debajo del agujero oval permite detectar los dipolos verticales que se originan en la corteza mesial basal y otras estructuras mesiales, sin la interposición del hueso. En otros casos el patrón inicial puede consistir en actividad rítmica delta.

Histopatológicamente la esclerosis mesial se caracteriza por pérdida severa de las células



neuronales y gliosis reactiva en esencia de los sectores 1 y 3 del cuerno de Ammon (CA1 y CA3) y el hilus del giro dentado y menos severo en CA3 y giro dentado.

Planteamiento del problema

¿Cuál es el valor de la espectroscopía por resonancia magnética en la epilepsia mesial temporal para lateralización y diferenciación entre EMT y otras patologías?

HÍPOTESIS ALTERNA

La espectroscopia por resonancia magnética es un método diagnóstico útil en lateralización y diferenciación etiológica de la epilepsia mesial temporal

HÍPOTESIS NULA

La espectroscopia por resonancia magnética no es un método diagnóstico útil en lateralización y diferenciación etiológica de la epilepsia mesial temporal

OBJETIVOS

Objetivo General:

1. Determinar el valor de la espectroscopía por resonancia magnética en la epilepsia temporal medial para lateralización y diferenciación entre esclerosis mesial y otras patologías

Objetivos específicos

1. Describir las características generales y clínicas de los pacientes con epilepsia mesotemporal
2. Correlacionar los hallazgos por espectroscopía con los de histopatología
3. Determinar la utilidad de la espectroscopia por resonancia magnética para lateralización del hipocampo afectado y para el diagnostico diferencial entre la esclerosis mesial temporal con otras patologías que afectan dicha región.

JUSTIFICACIÓN

La espectroscopia por resonancia magnética es un método diagnostico relativamente nuevo y poco estudiado. Actualmente existen muy pocos estudios en los que se evalúa la sensibilidad y especificidad así como el valor predictivo positivo y negativo de esta técnica, comparándolo con el estándar de oro el cual seria la patología. Aún más no se han descrito estudios que evalúen la utilidad de este estudio para la diferenciación de las diferentes etiologías que producen el síndrome de la epilepsia del lóbulo temporal medial, es decir diferenciar entre la esclerosis mesial temporal y otras como displasias, malformaciones, gliomas de bajo grado, etc. usando el Gold Estándar de la histopatología.

METODOLOGÍA

Diseño

Estudio clínico de tipo analítico, transversal, comparativo, prolectivo, para establecer el valor de la ERM en la localización del foco epileptogénico en la esclerosis mesial temporal y la diferenciación entre las diferentes etiologías del síndrome de epilepsia del lóbulo temporal medial utilizando como estándar de oro la patología.

Población y muestra

El período del estudio abarcó 18 meses entre mayo del 2004 y octubre del 2005. En dicho período se realizó un total de 40 cirugías para pacientes con epilepsia. De ese total 25 pacientes presentaban afección del lóbulo temporal medial por diferentes motivos y además cumplían con los criterios de selección cuya metodología se detalla a continuación.

El estudio incluyó a todos los pacientes que después de sospecha clínica del síndrome de epilepsia medial temporal, esta fue confirmada con pruebas de electroencefalografía de superficie usando el sistema 10/20 y resonancia magnética convencional utilizando el protocolo que se describe adelante y que presentaban epilepsia de difícil control¹ por lo que tenían indicación quirúrgica (*en general definida como aquellos pacientes que durante por lo menos 2 años persistieron con crisis epilépticas pese a haber utilizado dos o más fármacos antiepilépticos (FAE) de primera línea – carbamazepina, difenilhidantoína, valproato o fenobarbital / primidona – a dosis máximas y que presentaban aún así dos crisis parciales complejas mensuales como mínimo, habiendo recibido dos ciclos de monoterapia y uno de politerapia como mínimo, lo cual está basado en la experiencia de que, luego que dos o tres FAE fracasaron en controlar las crisis, la probabilidad de un control completo de las mismas con una nueva droga es del 5-10%*). Todos estos pacientes debían de pasar por el protocolo de estudio prequirúrgico de epilepsia al ser considerados de difícil control, que incluyó, además del EEG de superficie el video y la IRM convencional, por lo menos evaluación neuropsicológica, SPECT interictal y estudio de resonancia magnética funcional para evaluar la lateralidad del lenguaje, en dos casos con sospecha de EMT en hemisferio dominante fue necesaria la realización de prueba de Wada.

Todos los pacientes que con los estudios realizados fueron diagnosticados como epilepsia del lóbulo temporal medial de difícil control y que eran candidatos a cirugía de lobectomía temporal se sometieron a evaluación por el comité hospitalario de epilepsia el cual es independiente al presente estudio por lo que los pacientes se incluían una vez que dicho comité había tomado la decisión quirúrgica y el paciente y familiares habían aceptado dicho procedimiento.

Se les realizó a todos los pacientes, previo consentimiento informado, espectroscopía por resonancia magnética de hidrógeno de la región afectada (en todos los casos la región medial temporal que incluía el hipocampo y la amígdala) y la región contralateral correspondiente, con técnica univoxel, con un tamaño del voxel de 2 x 2 x 2 (8 cm³), utilizando un tiempo de ECO de 144 mSeg bajo el modo de localización PRESS (espectroscopia de punto resuelto – EPR o PRESS en inglés – la cual usa un pulso de 90 grados y dos pulsos de 180 grados para obtener un spin eco ó eco de giro, esto con el fin de localizar los metabolitos importantes ya descritos previamente. Los aspectos técnicos de la espectroscopía se describen adelante. La supervisión de la realización de la espectroscopía por IRM se realizó por un mismo neurorradiólogo. Se hizo una secuencia de localización previo a la espectroscopía (T2 simple) posicionando el univoxel en el área deseada y ajustándolo sobre la región de interés.

La técnica quirúrgica realizada fue la lobectomía temporal antero mesial^{2, 3, 4}, que incluyó en todos los casos la resección del hipocampo y amígdala afectados. Durante el procedimiento quirúrgico se realizó previo a la resección electrocorticografía para guiar la zona a reseccionar que incluía la colocación de electrodos profundos en los hipocampos según técnica de Talairach para definir el foco epileptogénico primario.

Todos los pacientes debían tener un estudio concluyente de patología. Las muestras de hipocampo y amígdala fueron evaluadas por el departamento de neuropatología, simultáneamente por dos neuropatólogos.

Se realizó un seguimiento posquirúrgico de los pacientes posquirúrgicos por seis meses adaptando a este seguimiento la escala de Clasificación pronostica de Engel⁵ (cuadro 4).

Clasificación de Engel de resultados posquirúrgicos	
Clase I: Sin ningún tipo de crisis epilépticas (CE)	
	A. Sin CE después de cirugía
	B. CE parciales no incapacitantes apareciendo después de la cirugía
	C. Algunas CE incapacitantes después de cirugía, pero sin CE dos años después de la cirugía.
	D. CE generalizadas después de eliminación de antiepilépticos
Clase II. CE raramente incapacitantes (casi sin 'CE')	
	A. Inicialmente sin CE pero recientemente con CE ocasionales
	B. CE incapacitantes ocasionales desde la cirugía
	C. Más CE ocasionales después de cirugía pero con raras CE por los últimos dos años
	D. CE nocturnas solamente
Clase III: Mejoría significativa	
	A. Reducción de CE en forma significativa.
	B. Reducción de CE por intervalos prolongados, sumando un total de tiempo menor a la mitad del período inmediato después de la cirugía, pero no menos de un total de dos años.
Clase IV: Sin mejoría significativa	
	A. Reducción de CE significativa
	B. Sin cambios apreciables
	C. Empeoramiento de las CE Excluyendo CE postoperatorias tempranas (primeras semanas).
<i>Determinación de mejoría significativa requiere análisis de datos adicionales como reducción de CE, función cognoscitiva, y calidad de vida</i>	

Cuadro 4: Clasificación de Engel de resultados posquirúrgicos⁵

Técnica de imagen por resonancia magnética:

Para el protocolo de estudio de IRM en la epilepsia del lóbulo temporal se utilizó un equipo General Electric de 3 Tesla donde realizaron al menos imágenes T1 y T2 de todo el cerebro, en por lo menos dos planos ortogonales, con cortes finos. También se incluyó una secuencia de FLAIR, para identificar cambios sutiles de incremento de intensidad de la señal en el parénquima cerebral⁶. Aunque se recomienda también una adquisición volumétrica, T1 3D ecogradiente, con cortes al menos de 1.5 mm esta no se realizó en todos los pacientes pues no era objetivo del estudio. No se usó como rutina medio de contraste a menos que se sospechara por tomografía previa o durante el estudio la existencia de una lesión tumoral o inflamatoria^{2,3}. Según Kuzniecki et al protocolo de IRM para epilepsia debe contar con:

1. Imágenes coronales en T1 – ponderado con cortes ortogonales de 3 mm contiguas al eje longitudinal del hipocampo.
2. Imágenes coronales T2 – pesado, de 3 mm de ancho en el mismo plano, usando técnicas cortas (TE 20-20 ms), largas (TE 80 – 100) y compensación de movimiento.
3. Cortes axiales T1 y T2 pesados de 5 mm de ancho, paralelos al eje del hipocampo.
4. Imágenes coronales de inversión recuperación.
5. El uso de contraste de Ácido dietilenotriamino pentacético de gadolinio (ADTPG) no se usa rutinariamente, únicamente si se detecta una lesión tumoral⁷.

Técnica de la espectroscopía por resonancia magnética:

Se les realizó la espectroscopía por resonancia magnética de hidrógeno de ambas regiones temporales mediales, incluyendo el hipocampo y la amígdala, con técnica univoxel con un tamaño del voxel de 2 x 2 x 2 (8 cm³), utilizando un tiempo de ECO de 144 mSeg bajo el modo de localización PRESS (espectroscopia de punto resuelto – EPR o PRESS en inglés – la cual usa un pulso de 90 grados y dos pulsos de 180 grados para obtener un spin eco ó eco de giro, con el objetivo de localizar los metabolitos importantes descritos para las patologías del lóbulo temporal. Se realizó el análisis cuantitativo de la espectroscopía utilizando como media la determinación del área bajo la curva.

La espectroscopia por resonancia magnética puede ser adquirida usando cualquier núcleo con el numero de spin (giro) propio. Los núcleos mas comúnmente empleados para aplicaciones medicas son el hidrogeno, fósforo y carbón. Los átomos de hidrogeno son los que mas se usan para obtener imágenes de espectroscopia en seres vivos por abundancia natural en el cuerpo y su sensibilidad magnética en relación a otros núcleos⁷. Los métodos básicos de localización usados para muestrear un volumen dado en espectroscopia por resonancia magnética son:

- a) Modo de ecoadquisición estimulado (MEAE o STEAM, por sus siglas en ingles o), el cual usa tres pulsos de 90 grados
- b) Espectroscopia de punto resuelto (EPR o PRESS en ingles) la cual usa un pulso de 90 grados y dos pulsos de 180 grados para obtener un spin eco (eco de giro).

Las mas importantes características del MEAE o STEAM son que puede ser realizado con tiempo de eco muy corto, hay señal de recuperación incompleta y se forma un elemento de volumen (VOXEL) preciso. En cuanto a la EPR o PRESS puede ser realizada con tiempo de eco corto y largo y tiene recuperación de señal completa. Históricamente el MEAE (STEAM) ha sido empleado por la dificultad de amplificadores de radiofrecuencia y amplificadores para generar pulsos limpios de 180 grados. Sin embargo, debido a que las tecnologías de radiofrecuencia han mejorado, esto ya no es mas un problema. La mayoría de los usuarios de MEAE (STEAM) mantienen grandes bases de datos normativas empleadas con esta técnica, en aras de minimizar la perdida de poder usado sistemas de campo alto (mayor de tres Teslas) o prefieren MEAE (STEAM) para generar TE ultracorto (menor de 20 segundos).

Actualmente la técnica usada por la mayoría de los autores y la que en este estudio se usa es la EPR o PRESS, debido a que provee doble señal para el ratio de interferencia (SRI o SNR por sus siglas en ingles) cuando se compara con el MEAE (STEAM). Para estimaciones clínicas in vivo la mayor señal de rango de interferencia con el uso de tiempo mas eficiente nos obliga al uso de EPR (PRESS).

El tiempo de ECO empleado como se mencionó es importante en la espectroscopia tanto como en la IRM convencional dado que los metabolitos cerebrales tienen diferentes tiempos de relajación T1 y T2 propios diferentes. Los **metabolitos** de rutina identificados con **tiempos de ECO cortos y largos** incluyen: *N – Acetil aspartato (NAA)*, *Creatina (Cr)*, *Colina (Cho)*, *Lactato (Lac)* presente en todos. Los **metabolitos adicionales** identificados solamente en **tiempo de eco corto** son: *lípidos (lip)*, *Glutamina y glutamato (Glx)*, *Mio - inositol (ml)*. Debido a que pocos metabolitos son observados con valores de

tiempo de eco (TE) largos el espectro obtenido es mas fácil para ser interpretado. El tiempo de ECO que corresponde a cada uno es:

- EPR (PRESS o espectroscopia de punto resuelto): ***tiempo de ECO intermedio (144 mseg)***. Abordaje de neoplasias. El tiempo de eco intermedio es ideal para mostrar el pico de colina y lactato, los que son los principales metabolitos alterados en las neoplasias.
- EPR (PRESS): ***tiempo de ECO corto (30 a 35 milisegundos)*** para otras condiciones patológicas.

Como asuntos importantes, debido que el lactato y lípidos resuenan aproximadamente en el mismo rango de frecuencia se debe considerar los factores siguientes para identificar el pico de lactato: con un resonador adecuado resonador, la resonancia del lactato presenta un doble pico o dobles con una separación de 7 hertz entre los picos. Usando un tiempo de eco de 144 mSeg, el lactato se invierte bajo la línea de base. Usando un tiempo de ECO largo (270 hertz o 288 mSeg) la señal de lípidos no tienen magnetización y solamente se observa el lactato.

UNIVOXEL se refiere a que la espectroscopia por resonancia magnética de protones puede ser realizada tanto con elementos de volúmenes simples (UNIVOXEL) o múltiples (MULTIVOXEL) empleando ya sea espectroscopia de punto resuelto “EPR” (PRESS) o modo de ecoadquisición estimulado “MEAE” (STEAM) para localización. La técnica de UNIVOXEL que se utiliza en este estudio es fácilmente obtenible en la mayoría de los escáneres y usualmente se adquiere en 5 o 3 minutos. El VOXEL tal como se recomienda se posicionó lejos de los artefactos fuentes de susceptibilidad y lípidos. Para procesos difusos se recomienda un VOXEL de 2 x 2 x 2 cm. (8 cm²) y para lesiones focales el UNIVOXEL puede ser reducido en volumen. La principal limitación de esta técnica es el la restringida cobertura anatómica, esto es, la cobertura de solamente una área durante una adquisición que en este caso era mas bien una ventaja. En casos de lesiones difusas el posicionamiento adecuado del VOXEL es crítico. La técnica MULTIVOXEL permite un número de VOXEL para ser posicionados simultáneamente en el cerebro, haciendo posible el estudio de la composición de una lesión mientras se muestra la extensión de

anormalidades metabólicas. Esto también es referido como transferencia de imágenes químicas (en inglés Chemical Shift Imaging CSI). El multivoxel puede ser realizado como un estudio bidimensional (2D) de un corte o una cobertura tridimensional (3D) a través de un volumen dado. Las ventajas de estas técnicas incluyen la evaluación de lesiones extensas y la adquisición de espectros dentro del parénquima contralateral o no afectado mientras se provee de un mapa esquematizando la intensidad de un determinado metabolito (también referido como una imagen espectroscópica)⁷.

En cuanto a los aspectos técnicos tomados en cuenta para la obtención de las imágenes de calidad por espectroscopia por resonancia magnética, para ello se evitó la “contaminación” con elementos que tuvieran sangre o productos sanguíneos, aire, líquido cefalorraquídeo, grasa, áreas necróticas, metales, calcificaciones y huesos (dado que en tales áreas, la diferencia de sensibilidad magnética resulta en un campo no homogéneo que obstruye la producción de espectros con calidad diagnóstica). También la obtención de espectros de lado contralateral para referencia interna para evaluar el lado afectado. Otras opciones que se han mencionado para evaluar la calidad es comparar los datos con datos normales de metabolitos publicados en la literatura o adquiridos dentro de la misma institución usando técnicas idénticas y protocolos (PRESS o STEAM; TR o TE, campos magnéticos fuertes, etcétera). Se ha mencionado resultados falsos negativos en lesiones muy pequeñas pueden aparentar normales debido al efecto del volumen parcial con el que contribuye el parénquima normal. En tales casos el tamaño del VOXEL (normalmente 2 x 2 x 2 cm. 3 en UNIVOXEL) se reduce con compensación de la señal para el radio de interferencia (SRI o SNR en inglés) incrementando el número de adquisiciones, de tal forma que la calidad de el espectro no sea interferida y la otra opción es usar MULTIVOXEL de alta resolución, el cual pueda ser mejorado incrementando el número de codificaciones a 24 (normalmente se emplean 16), permitiendo pequeños VOXELES y disminuyendo el efecto de volumen parcial. Para minimizar el *factor escala* (cuando un metabolito simple domina el espectro, los otros metabolitos serán desplegados como picos pequeños, cual significa que no necesariamente la concentración de los metabolitos restantes este disminuida si no que mas bien hay exceso de un metabolito) se cuantificó el área bajo la curva. La espectroscopia por resonancia magnética en general no es afectada después de la

administración intravenosa de gadolínio⁸. En caso imágenes de IRM sugerentes de tumores intracraneales en las cuales se usó univoxel, se posicionó el mismo dentro del sitio de la anomalía de la perfusión, mostrada en el mapa de volumen sanguíneo cerebral relativo (mapas VCSr, o por sus siglas en inglés CBVr map) de la perfusión.

Los pasos para obtener la espectroscopía fueron:

1. Al menos una secuencia de localización es necesaria usualmente una secuencia cerebral convencional o una secuencia rápida – toma T2 simple.
2. Se posicionó el univoxel en el área deseada.
3. Se ajustó sobre la región de interés.
4. Se optimizaron las condiciones previas a la toma incluyendo niveles de poder de los transmisores para la localización y técnicas de supresión de líquido.

Se usaron secuencias apropiadas para homogenizar el campo magnético de la región a estudiar y su presión de agua adecuada. La técnica básica usada para suprimir el agua fue la saturación selectiva de la posición química (chemical shift selective saturation, SHESS) (la concentración de agua cerebral es mucho mayor que la de los metabolitos observados con la espectroscopía por lo tanto la supresión de agua es esencial para hacer posible el estudio de los metabolitos cerebrales). La supresión grasa se realizó evitar contaminación del espectro por los lípidos en caso de ser necesario. En caso de que existiera contaminación lipídica se planteaba mover el voxel de la fuente lipídica y/o se incrementaba a un tiempo de eco largo⁹.

Los espectros considerados con calidad diagnóstica eran los que se obtenían con un línea de base horizontal relativamente plana con picos distintos y puntiagudos. En caso de espectros de baja calidad se incrementó el número de adquisiciones para mejorar el ratio de señal para interferencia (RSI o SNR) aunque se incrementa la duración del examen o se seleccionaba otra localización del voxel e incrementaba el tamaño del voxel para incrementar el ratio de señal para interferencia.

Los metabolitos que en general se describen en la espectroscopia por resonancia magnética tienen la siguiente interpretación:

1) N-acetil aspartato (NAA, pico 2.0 ppm). Es un marcador neuronal y sus concentraciones disminuyen en diferentes tipos de insultos cerebrales. La diferencia de concentración del NAA entre la sustancia gris y la sustancia blanca no son clínicamente significativas. El NAA se localiza en los axones en la materia blanca. La disminución del NAA es indicación no específica de insulto neuronal.

2) Colina (Co, pico 3.2 ppm). En el pico de la Co contribuyen la fosfocolina, glicerofosfocolina y fosfatidilcolina. La Co forma parte de la membrana celular, su incremento refleja el aumento en la síntesis de membranas o del número de células tal como se observa en tumores.

3) Creatina (Cr, pico 3.03 ppm y 3.94 ppm). En el pico de Cr contribuyen la fosfocreatina y en menor grado la lisina y el glutatión; es un buen estándar para comparar con otros metabolitos y tiene un rol importante en el mantenimiento de los sistemas dependientes de energía en las neuronas, es utilizada como reserva de los fosfatos de alta energía y además actúa como buffer en los reservorios de ATP – ADP.

4) Lactato (Lac, pico 1.32 ppm). Los niveles cerebrales de Lac son muy bajos o se encuentran ausentes. Su presencia indica que el mecanismo oxidativo de respiración celular es inadecuado y que está siendo reemplazado por el catabolismo. El Lac lo podemos encontrar como un doble pico a 1.32 ppm en lesiones necróticas o quísticas.

5) Mioinositol (MI, pico 3.56 ppm). Es un metabolito que actúa en la neurorrecepción hormonosensitiva (dependiente de hormonas) y es precursor del ácido glucurónico. Su pico es a 3.56 ppm. La disminución de MI se ha asociado con la acción protectora del litio en la manía y en casos de neuropatía diabética. La combinación de MI elevado con disminución de NAA se ha observado en la Enfermedad de Alzheimer.

6) Glutamato (Glu). Neurotransmisor que actúa en el metabolismo de las mitocondrias. El pico de Glu se localiza entre 2.1 y 2.5 ppm.

7) Alanina. Es un amino-ácido no esencial cuya función es incierta. Su pico se encuentra entre 1.3 y 1.4 ppm. Se puede incrementar en ciertas lesiones del SNC, observándose esta elevación en tumores intracraneales tales como los meningiomas.

La supervisión de la realización de la espectroscopía por IRM se realizó por un mismo neurorradiólogo. Se hizo una secuencia de localización previo a la espectroscopía (T2

simple) posicionando el univoxel en el área deseada y ajustándolo sobre la región de interés.

Criterios de selección del estudio

Criterios inclusión:

- ▶ Diagnostico clínico, EEG y de RMN de epilepsia del lóbulo temporal mesial por cualquier etiología
- ▶ Contar con indicación neuroquirúrgica determinada por el comité de epilepsia institucional
- ▶ Aceptación por el paciente de dicho procedimiento
- ▶ Aceptación por el paciente y familiares de realización del estudio de espectroscopía por resonancia magnética y realización del mismo
- ▶ Realización de procedimiento quirúrgico previamente descrito de lobectomía temporal
- ▶ Contar con muestra de patología quirúrgica y resultado histopatológico de la misma

Criterios de exclusión

- ▶ Negativa del paciente o imposibilidad por cualquier motivo para realizarse tratamiento quirúrgico
- ▶ Imposibilidad de realizar estudio de espectroscopía por resonancia magnética por cualquier motivo

Criterio de eliminación

- ▶ Imposibilidad de obtener un diagnostico histopatológico concluyente por cualquier motivo

Variables

No	Variable	Definición	Escala
1	Edad	Años cumplidos del paciente a partir de su nacimiento	Años
2	Género	Fenotipo masculino o femenino del	Masculino

No	Variable	Definición	Escala
		individuo	Femenino
3	Escolaridad	Años de estudio (sin incluir los repetidos) partiendo de la educación elemental	Número de años
4	Asfixia perinatal	Descripción por parte del informante de presencia de cianosis durante el parto que se halla declarado por el médico tratante como asfixia perinatal que o Apgar menor de 7 ¹⁰	Si No
5	Antecedentes de neuroinfección	Antecedentes de meningitis, encefalitis, meningo - encefalitis, agudas o crónicas de cualquier etiología o absceso cerebral	Si No
6	Antecedentes de crisis febriles	Antecedentes personales de de crisis febriles ¹¹	Si No
7	Tipo de crisis	Clasificación de las crisis según su semiología o fenomenología ictal (ILAE propuesta 2001) ¹²	Focales Sensitivas elementales Sensitivas de experiencias Motoras Tónicas Clónicas Automatismos típicos temporales Automatismos hipercinéticos Mioclono focal negativo Inhibición motora Gelásticas Hemiclónicas Secundariamente generalizadas Reflejas en síndromes epilépticos focales Generalizadas Tónico clónicas Clónicas Con hallazgos tónicos Sin hallazgos tónicos Ausencias típicas Ausencias atípicas Ausencias mioclónicas Tónicas Espasmos Mioclónicas Mioclono bilateral masivo Miclonía palpebral Sin ausencia Con ausencia Mioclono – atónicas Mioclono negativo Atónicas Reflejas en síndromes epilépticos generalizados De la neocorteza posterior Temporales neocorticales
8	Edad de inicio de las crisis	Edad en años del paciente en la cual iniciaron las primeras	Años

No	Variable	Definición	Escala
		manifestaciones de la epilepsia	
9	Frecuencia prequirúrgica de las crisis	Promedio de la frecuencia de las crisis por mes según lo registrado en los últimos seis meses antes de la cirugía	
10	Frecuencia postquirúrgica de las crisis	Promedio de la frecuencia de las crisis por mes según lo registrado en los últimos seis meses posterior a la cirugía	
11	Localización por EEG	Localización de la actividad epiléptica por electrodos de superficie usando el sistema 10/20	1. Frontal 2. Central 3. Temporal 4. Occipital
12	Lateralización por EEG	Lado afectado por los grafoelementos en la localización del EEG	1. Derecha 2. Izquierda 3. Bilateral
13	Tipo de grafoelementos EEG	Hallazgos anormales del EEG	1 Punta 2 Onda aguda 3 Onda lenta 4 Polipunta 5 Punta onda aguda 6 Punta onda lenta 7 Polipunta onda aguda 8 Polipunta onda lenta 9 Lentificación del ritmo de base
10	Hallazgos por IRM	Hallazgos en la imagen de resonancia magnética de cráneo convencional.	1 Normal 2 Esclerosis mesial temporal derecha 3 Esclerosis mesial temporal izquierda 4 Esclerosis mesial temporal bilateral 5 Otras (a describirse)
6	Hallazgos por espectroscopía de resonancia magnética	Valor del área bajo la curva de los de los picos de los metabolitos (cuadro 2) y sus principales relaciones	Valor del área bajo la curva de metabolitos
7	Relación NAA / Cr + Cho	Valor la relación del área bajo la curva de los de los picos de NAA entre la suma de Cr + Cho	Valor de la relación NAA / Cr + Cho
8	Diagnostico clínico	Impresión diagnóstica por hallazgos clínicos y paraclínicos sin tener resultado de patología	Esclerosis mesial temporal derecha Esclerosis mesial temporal izquierda Esclerosis mesial temporal bilateral Epilepsia sintomática a (describir etiología)
9	Diagnóstico por patología	Hallazgos con el estudio histopatológico de la muestra quirúrgica	Esclerosis mesial temporal derecha Esclerosis mesial temporal izquierda Otros (describir)

Análisis estadístico

En cuanto a la estadística descriptiva para las variables cuantitativas de las características generales de la población, valores del área bajo la curva en la ERM, índices de los metabolitos de la ERM se describió la media y su desviación estándar. Para las cualitativas

se describen las frecuencias y porcentajes. Se realizó la prueba de X^2 para comparación de las variables categóricas de histopatología e IRM y la prueba t para variables continuas. Se realizó análisis de multivarianza entre las diferentes variables independientes para determinar la significancia estadística. Se consideró significancia estadística para valores de $p \leq 0.05$. Se obtuvo tanto la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los test diagnósticos en evaluación. Para el análisis estadístico utilizamos el programa SPSS versión 11.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio cumple con los principios básicos científicos aceptados en las Declaraciones sobre Investigación Biomédica en seres humanos, de Helsinki II en 1975, Venecia en 1983, Hong Kong en 1989, Sudáfrica 1996, Edimburgo 2000, que señalan textualmente **“el protocolo se remitirá a un comité independiente del investigador y de la entidad patrocinadora, para consideración, comentarios y asesoramiento”**, en lo cual se basará la aprobación, en cuyo caso debe informar trimestralmente del avance del estudio. No se realizó ninguna intervención adicional a los pacientes que la se protocoliza usualmente en su abordaje diagnóstico. La espectroscopia por resonancia magnética forma actualmente parte del estudio de resonancia magnética que se realizan estos pacientes y no se ha demostrado que someta a los pacientes a mayor riesgo para su salud o vida si se toman las mismas consideraciones que las ya ampliamente descritas y conocidas para la resonancia magnética convencional. Se les solicitó en todo caso a los pacientes después de explicarles sobre el estudio la firma de la carta de consentimiento informado.

Hoja de recolección de datos
VALOR DE LA ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ESCLEROSIS MESIAL
TEMPORAL PARA LATERALIZACIÓN Y DIFERENCIACIÓN CON OTRAS PATOLOGÍAS

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Número de expediente: _____
Nombres y apellidos del paciente: _____
Fecha de nacimiento: ____/____/____ Edad (años): ____ Sexo: F ☐ M ☐
Escolaridad: Analfabeta ☐ Primaria ☐ Secundaria ☐ Técnico ☐ Universitario ☐ Postgrado ☐ Años de estudio ____
Ocupación: _____ Estado Civil: Soltero ☐ Casado ☐ Unión libre ☐
Lugar de Origen: _____ Lugar de residencia: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____

Asfixia perinatal: Si ☐ No ☐
Antecedentes de neuroinfección: Si ☐ No ☐
Antecedentes de crisis febriles: Si ☐ No ☐

Tipo de crisis:

Focales

Sensitivas elementales ☐
Sensitivas de experiencias ☐
Motoras
 Tónicas ☐
 Clónicas ☐
 Automatismos típicos temporales ☐
 Automatismos hipercinéticos ☐
 Mioclono focal negativo ☐
 Inhibición motora ☐
 Gelásticas ☐
 Hemiclónicas ☐
 Secundariamente generalizadas ☐
 Reflejas en síndromes epilépticos focales ☐

Generalizadas

Tónico clónicas ☐
Clónicas
 Con hallazgos tónicos ☐
 Sin hallazgos tónicos ☐
Ausencias típicas ☐
Ausencias atípicas ☐
Ausencias mioclónicas ☐
Tónicas ☐
Espasmos ☐
Mioclónicas ☐
Mioclono bilateral masivo ☐
Miclonía palpebral
 Sin ausencia ☐
 Con ausencia ☐
Mioclono – atónicas ☐
Mioclono negativo ☐
Atónicas ☐
Reflejas en síndromes epilépticos generalizados ☐
De la neocorteza posterior ☐
Temporales neocorticales ☐

Edad de inicio de las crisis: ____ años
Frecuencia prequirúrgica de las crisis / mes / en últimos 6 m (promedio): ____
Frecuencia postquirúrgica de las crisis/ mes / en últimos 6 m (promedio): ____
Hora y fecha de la última crisis: Hora ____:____ AM ☐ PM ☐ Fecha ____/____/____
Numero de EEG: Numero de EEG normales ____, Numero de EEG anormales ____
Localización por EEG: Frontal ☐ Central ☐ Temporal ☐ Occipital ☐
Lateralización por EEG: Derecha ☐ Izquierda ☐ Bilateral ☐ Correlación con la lateralización con la patología: Si ____, No ____
Tipo de grafoelementos EEG: Punta ☐ Onda aguda ☐ Onda lenta ☐ Polipunta ☐ Punta onda aguda ☐ Punta onda lenta ☐ Polipunta onda aguda ☐ Polipunta onda lenta ☐ Lentificación del ritmo de base ☐

Hallazgos por IRM: Normal ☐, Esclerosis mesial temporal derecha ☐, Esclerosis mesial temporal izquierda ☐,

Esclerosis mesial temporal bilateral ☐, Otras (a describirse)

Hallazgos por espectroscopía de resonancia magnética:

Relación NAA / Cr + Cho: _____

Diagnostico clínico: Esclerosis mesial temporal derecha ☐, Esclerosis mesial temporal izquierda ☐, Esclerosis mesial temporal bilateral ☐, Epilepsia sintomática a (describir etiología) _____

Diagnóstico por patología: Esclerosis mesial temporal derecha ☐, Esclerosis mesial temporal izquierda ☐, Otros (describir) _____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

**VALOR DE LA ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ESCLEROSIS MESIAL
TEMPORAL PARA LATERALIZACIÓN Y DIFERENCIACIÓN CON OTRAS PATOLOGÍAS**

Yo _____
(Nombres y apellidos del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____
(Nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1. Cuando quiera**
- 2. Sin tener que dar explicaciones**
- 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos**

**Firma del paciente o su familiar responsable en caso
De no estar legalmente habilitado el paciente para hacerlo**

INFORMACION PARA EL PACIENTE PREVIA A SU INCLUSION EN EL ESTUDIO:

VALOR DE LA ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ESCLEROSIS MESIAL TEMPORAL PARA LATERALIZACIÓN Y DIFERENCIACIÓN CON OTRAS PATOLOGÍAS

Nombre del estudio al cual usted será sometido: *Espectroscopia por resonancia magnética*

1. Objetivo: el estudio actual persigue dilucidar sobre la utilidad que tiene el estudio conocido como "Espectroscopia por resonancia magnética" en el diagnóstico de la patología llamada "Esclerosis Mesial Temporal" causante de epilepsia.
2. Metodología empleada: el estudio de Espectroscopia por resonancia magnética forma parte de estudio de Resonancia Magnética, no se utiliza ningún tipo de fármacos extras, ni expone al paciente a un riesgo distinto de esta última. Únicamente se requiere un tiempo adicional al de la resonancia magnética para realizar el estudio. Se deben seguir exactamente las mismas indicaciones y cuidados que con la resonancia magnética convencional, los cuales se recuerdan en los acápites número 5 y 6.
3. Tratamiento que puede serle administrado (o placebos): para el estudio de espectroscopia por resonancia magnética no se requiere la aplicación de ningún tipo de fármacos.
4. Beneficios derivados del estudio: estudios previos han dado algunas pautas sobre el beneficio de la espectroscopia por resonancia magnética para un mejor diagnóstico y localización prequirúrgica del área correspondiente a la esclerosis mesial temporal.
5. Incomodidades y riesgos derivados del estudio (número de visitas, pruebas complementarias a que se someterá posteriormente): la única incomodidad será un tiempo mayor de duración del estudio de la resonancia magnética. Se deben tomar en cuenta las mismas precauciones que con estudios de resonancia magnética, por lo que si usted fue seleccionada para dicho estudio no tiene contraindicación para realizarse la espectroscopia. Le recordamos que tanto la resonancia magnética como la espectroscopia por resonancia magnética, están contraindicadas en pacientes que tienen dispositivos electrónicos o electromagnéticos implantados (por citar solo algunos ejemplos, marcapasos cardíacos, estimuladores vagales, estimuladores talámicos, etcétera), por lo cual si usted tiene uno de estos dispositivos debe informarlo previamente. Otra contraindicación es que usted tenga algún implante metálico en cualquier parte de su cuerpo dado que este podría moverse con los campos magnéticos generados y causarle serios daños. Por otro lado si usted padece de pánico al encierro (claustrofobia) o enfermedades psiquiátricas probablemente no sea apto para ambos estudios, por lo que debe informar esto al médico si no lo ha hecho para que evalúe si usted puede realizar dichos estudios.
6. Posibles acontecimientos adversos: únicamente, si no atiende las indicaciones dadas tanto para estudio de resonancia magnética convencional como para la espectroscopia enunciados en el acápite 5.
7. Tratamientos alternativos disponibles: no aplica en este caso. De tener contraindicación para el estudio este no se realizará.
8. Carácter voluntario de su participación, así como posibilidad de retirarse del estudio: aunque actualmente este estudio se está integrando como parte del protocolo de estudio previo a la cirugía de epilepsia para la esclerosis temporal mesial, usted puede decidir entre si realizarlo o no en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación de esta institución y su personal médico con usted como paciente ni se produzca perjuicio en su tratamiento.
9. Personas que tendrán acceso a los datos del voluntario y forma en que se mantendrá la confidencialidad: la información aquí recogida será utilizada únicamente para fines de esta investigación con los objetivos enunciados en el acápite 1 y al momento de su publicación serán enunciados en forma de resultados únicamente sin hacer referencia al nombre e identidad de los que en el participan.
10. Modo de compensación económica y tratamiento en caso de daño o lesión por su participación en el ensayo, tal como consta en la Ley de medicamento: no aplica según lo estipulado en los acápites 5.6 y 7.
11. Investigador responsable del ensayo y de informar al sujeto y contestar a sus dudas y preguntas, y modo de contactar con él en caso de urgencia: Dr. Gerardo Ali Reyes, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Teléfonos: 56 06 38 22 Ext. 2550, Subdirección de Neurología.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Mes \ Actividades	Protocolización del estudio	Recolección de la información	Informe final
Abril 2004	X		
Mayo 2004		X	
Junio 2004		X	
Julio 2004		X	
Agosto 2004		X	
Septiembre 2004		X	
Octubre 2004		X	
Noviembre 2004		X	
Diciembre 2004		X	
Enero 2005		X	
Febrero 2005		X	
Marzo 2005		X	
Abril 2005		X	
Mayo 2005		X	
Junio 2005		X	
Julio 2005		X	
Agosto 2005		X	
Septiembre 2005		X	
Octubre 2005		X	
Nov 2005 – Feb 2006			X

RESULTADOS

En cuanto a las características generales de los pacientes seleccionados no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las principales variables demográficas y características clínicas entre el grupo con EMT y el grupo comparativo. A pesar de notar que en el grupo con EMT el antecedente de crisis febriles en la infancia fueron mayores (2 pacientes vrs. ninguno en el grupo comparativo) la diferencia no fue significativa ($p=0.48$). La edad de inicio de las crisis en el grupo con EMT fue menor que en el grupo control siendo no significativa la diferencia. La frecuencia de las crisis fue mayor en el grupo comparativo con una media de 29.74 (1.25 – 20.5) vrs 12.92 (3 - 20) en el grupo con EMT (cuadro 5)

Variable	EMT (n=13)	Grupo comparativo (n=12)	P
Edad	30.92 $\pm$ 14.87	27.58 $\pm$ 12.60	0.55
Genero masculino	7 (53%)	7 (58%)	0.57
Crisis febriles	2 (15%)	0 (0%)	0.48
Frecuencia de crisis	12.92 (3 - 20)	29.74 (1.25 – 20.5)	0.46
Edad de inicio crisis	15.93 $\pm$ 10.98	19 $\pm$ 15.50	0.48

Cuadro 5: Características generales de los pacientes

Los principales hallazgos de patología en el grupo comparativo fueron las neoplasias que en conjunto alcanzaron el 28%, sobre todo de origen glial siendo mas frecuente el astrocitoma de alto grado de la región mesotemporal (Las lesiones no tumorales correspondieron a otro 20% (cuadro 6).

Diagnostico por patología	Frecuencia	Porcentaje
EMT	13	52
Astrocitoma alto grado	3	12
Astrocitoma bajo grado	1	4
Glioblastoma multiforme	1	4
Hamartoma temporal	2	8
Malformación arterio-venosa	2	8
Hipoxia e isquemia antigua	2	8
Displasia cortical	1	4
Total	25	100

Cuadro 6: Principales diagnósticos por histopatología

En cuanto al estudio de espectroscopía cuando se comparó la relación NAA / Creatina + Colina entre el grupo con EMT y el grupo comparativo en general sin discriminar entre los diferentes grupos de patología. El valor de la media de dicha relación en el grupo con EMT fue de 0.63 y en el grupo comparativo fue de 0.55 pero las diferencias no fueron significativas ($p=0.35$) (gráfico 1). Por tal motivo se segregaron al menos tres grupos los cuales fueron EMT, tumores y otras lesiones no tumorales.

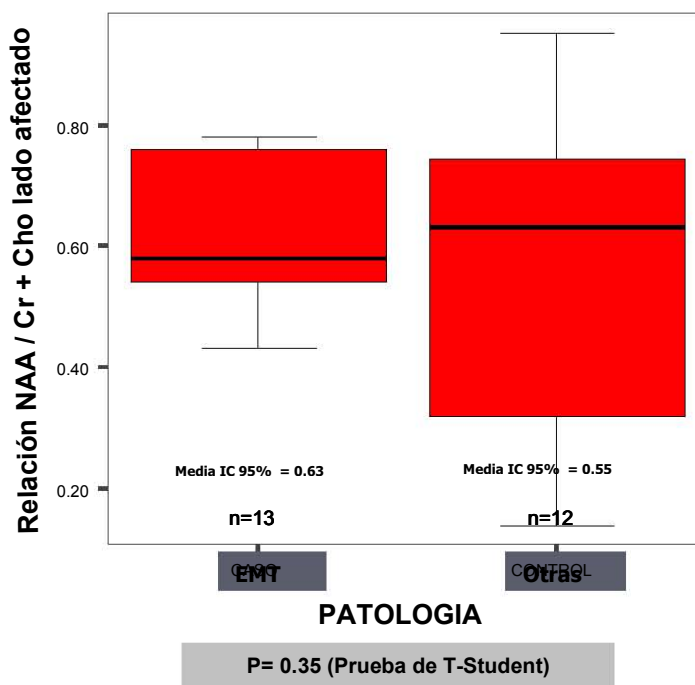


Gráfico 1: Relación NAA / Cr + Cho en pacientes con EMT vrs otras lesiones temporales mediales

Se realizó un análisis de varianza para evaluar la relación NAA / Creatina + Colina en estos tres grupos y se encontraron diferencias significativas al menos entre dos grupos (grafico 2) ($p=0.004$).

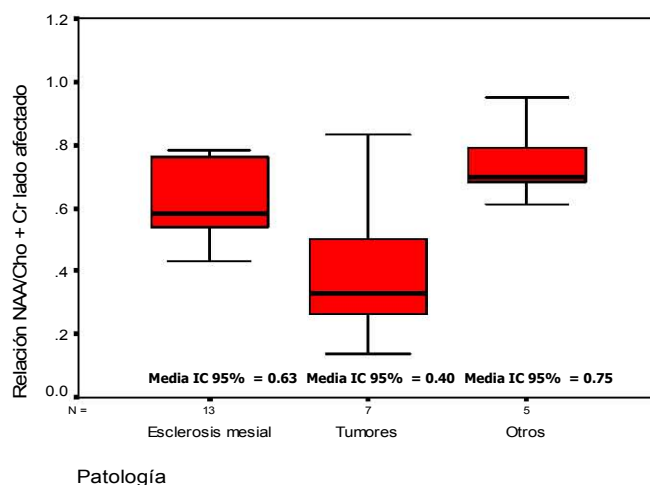


Grafico 2: Relación NAA / Cr + Cho en pacientes con EMT vrs otras lesiones temporales mediales

La media de la relación en el grupo con EMT fue de 0.63, en el grupo con tumores fue de 0.40 y en el grupo de lesiones no tumorales y diferentes a EMT fue de 0.75. El análisis de varianza de una vía mostró diferencias significativas al menos entre dos grupos. Efectivamente el análisis post – hoc mostró diferencias significativas en la relación NAA / Creatina + Colina entre el grupo con EMT y el grupo tumoral ($p=0.22$). Igualmente entre este último grupo y el grupo de otras lesiones (no tumorales ni EMT) ($p=0.05$). Las diferencias entre la relación NAA / Creatina + Colina entre el grupo EMT y el grupo otras patologías no fueron significativas ($p=0.37$).

En cuanto a la posibilidad de apoyar la lateralización de la ERM en los pacientes con EMT ($n=13$) a pesar de existir diferencias en la media de la relación NAA / Cr + Cho entre el lado afectado con EMT (0.63) según patología y el lado teóricamente sano (0.71), estas no fueron estadísticamente significativas ($p=0.26$) (gráfico 3)

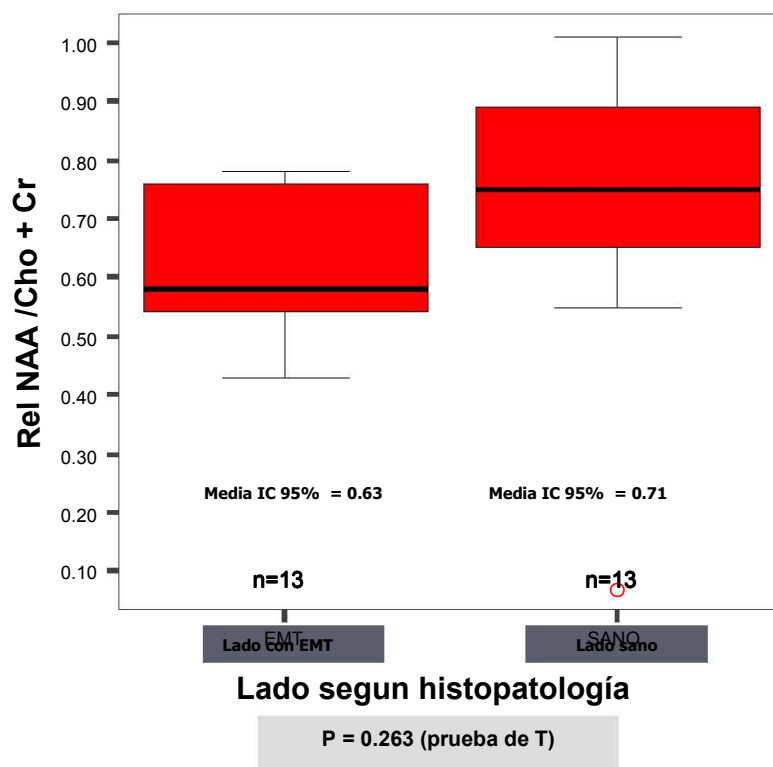


Gráfico 3: lateralización del lado afectado en pacientes con EMT según relación NAA / Cho + Cr comparada con histopatología

En tanto la resonancia magnética convencional mostró niveles de sensibilidad de 84.62% (54.66 – 97.29; I.C. 95%), especificidad de 91.67% (59.75 – 99.56; I.C. 95%), valor predictivo positivo de 91.67% (59.75 – 99.56; I.C. 95%) y valor predictivo negativo de 84.62% (53.66 – 97.29; I.C. 95%). En cuanto a la capacidad de lateralizar en general el lado afectado en los pacientes con EMT, la IRM tuvo niveles de sensibilidad de 83.33% (36.48 – 99.12; I.C. 95%), especificidad de 71.43% (30.26 – 94.89; I.C. 95%), valor predictivo positivo de 71.43% (30.26 – 94.89; I.C. 95%) y valor predictivo negativo de 83.33% (36.48 – 99.12; I.C. 95%).

DISCUSION

La resonancia magnética convencional desde su aparición ha sido clásicamente el método de mayor valor en el diagnóstico y la lateralización prequirúrgica del paciente con epilepsia del lóbulo temporal medial y particularmente en la entidad conocida como esclerosis mesial temporal. Su ventaja radica en que permite evaluar la anatomía con mayor detalle que la tomografía computada y como se había mencionado previamente se pueden evaluar además la presencia de cambios de intensidad en la señal, volumen y forma de las estructuras mesotemporales como son la amígdala, el uncus, giro parahipocampal, sustancia blanca y también de la neocorteza del lóbulo temporal⁷. El desarrollo de nuevas modalidades de imágenes tales como el FLAIR, volumetría, difusión y perfusión, la resonancia magnética funcional y la espectroscopía han agregado aún mayor valor a esta técnica. En particular nuestro estudio encontró que por sí sola la resonancia magnética convencional sigue teniendo siendo el instrumento de mayor valor para evaluar a los pacientes con epilepsia mesotemporal. Nuestros resultados de sensibilidad y especificidad y valores predictivos positivos y negativos se correlacionan con los previamente descritos^{3,8}. Aunque la espectroscopía por resonancia magnética se ha descrito en diversos estudios como una herramienta útil para la determinación de la lateralidad en esta entidad^{20,22,27,28}, variando entre los mismos la capacidad de dicho estudio para lateralizar, se había comparado básicamente contra la IRM, la volumetría y los estudios de medicina nuclear. Se han estudiado diferentes metabolitos al igual que la relación entre los mismos siendo los hallazgos mas frecuentes la disminución del NAA, disminución de la relación NAA / Cr y NAA / Cho y de la relación NAA / Cho + Cr, también, aumento de la Cho y Cr al igual que del mioinositol y aumento del lactato y lípidos en el postictal. Se ha descrito sobre el índice de NAA / Cho + Cr menor de 0.71 junto con un índice de asimetría temporal mayor de 11% permite lateralizar el foco correctamente en el 81% de los pacientes. Sin embargo si el índice de N – acetil aspartato creatina + colina está disminuido en ambos hipocampos el índice usado para la lateralización es 5.5^{14, 31}, para lo cual un índice de diferencia de mas de 15% lateraliza según Kuzniecky en un 91%. En dos estudios se realizó una correlación con histopatología encontrando Corinne et al²¹ en uno de ellos la correlación del foco y la disminución del

NAA y en otro Kuzniecky R. et al²⁵ no encontraron correlación entre histopatología y la relación NAA / Cr pero sí entre la volumetría y la histopatología. En nuestro estudio en cuanto a la lateralización se encontraron diferencias en el valor de la media de la relación NAA / Cr + Cho entre el lado afectado con EMT (0.63) según patología y el lado teóricamente sano (0.71) sin embargo tal como lo describió Kuzniecky previamente estas no fueron estadísticamente significativas ($p=0.26$). Probablemente esto se deba daño neuronal extralesional (en este caso contralateral) producido por las repetidas crisis en la epilepsias refractarias al tratamiento¹³ y que a partir del modelo de kindling se inició a comprender donde la estimulación repetida de la amígdala por debajo del umbral convulsivo es capaz de producir crisis espontáneas crónicas por la liberación de neuroreceptores excitadores como el glutamato y sus efectos sobre receptores NMDA y el consecuente aumento del calcio intracelular, apoptosis de neuronas hipocampales, ramificación de fibras musgosas y otros cambios histológicos que aumentan los circuitos excitadores, pero además que provocan posteriormente si no se controlan epileptogénesis secundaria en un foco secundario y reclutamiento de nuevas neuronas alrededor del foco primario, exitotoxicidad por el mecanismo referido con muerte neuronal y reorganización de circuitos y sinapsis por emisión de colaterales haciendo cada vez la lesión mas refractaria al tratamiento. De hecho las series histopatológicas clásicas^{14, 15, 16, 17, 18} descritas en la esclerosis mesial temporal describieron en la mayoría de los casos esclerosis hipocampal bilateral aunque casi siempre asimétrica y algunos estudios han descrito la normalización de los metabolitos en el hipocampo contralateral después de la resección^{19, 20, 21}. En este caso la limitante ética de no poder obtener una muestra patológica del hipocampo contralesional in vivo no nos permitió evaluar efectivamente si existía por patología compromiso bilateral que explicara los resultados mencionados.

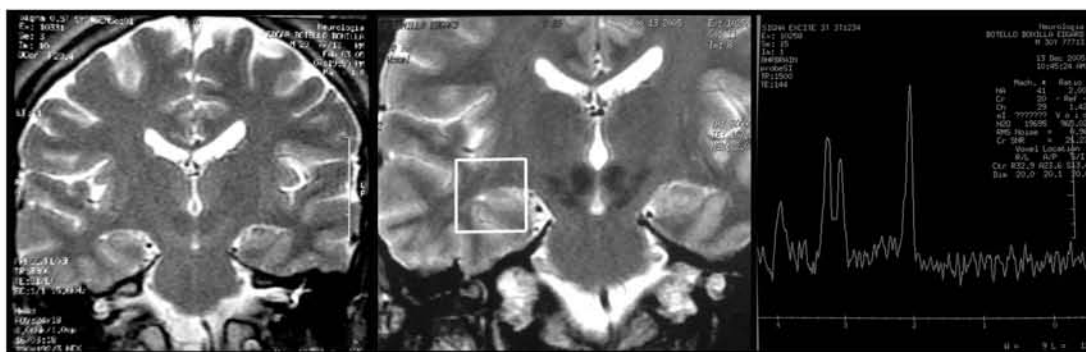


Figura 1: paciente con hamartoma temporal derecho

Ningún estudio ha descrito el valor de la espectroscopía por resonancia magnética en la epilepsia del lóbulo temporal mesial para discriminar entre las diferentes etiologías que la afectan incluyendo la EMT y otras realizando una comparación con el estándar de oro. Esta es la primera descripción y como se mencionó el análisis de varianza mostró diferencias significativas entre los valores de la relación NAA / Creatina + Colina cuando se agruparon homogéneamente por patología los pacientes. El análisis post – hoc mostró diferencias significativas entre el grupo con EMT y el grupo tumoral e igualmente entre este último grupo y el grupo de otras lesiones (no tumorales ni EMT) y no entre el grupo EMT y el grupo otras patologías. Se puede decir por lo tanto que si se encuentra un índice de NAA / Creatina + Colina menor de 0.4 apoya la etiología tumoral en contraposición a esclerosis mesial temporal ($p=0.22$) en cambio un índice mayor de 0.4 y hasta 0.63 apoya mas bien el diagnóstico de EMT que etiología tumoral ($p=0.05$).

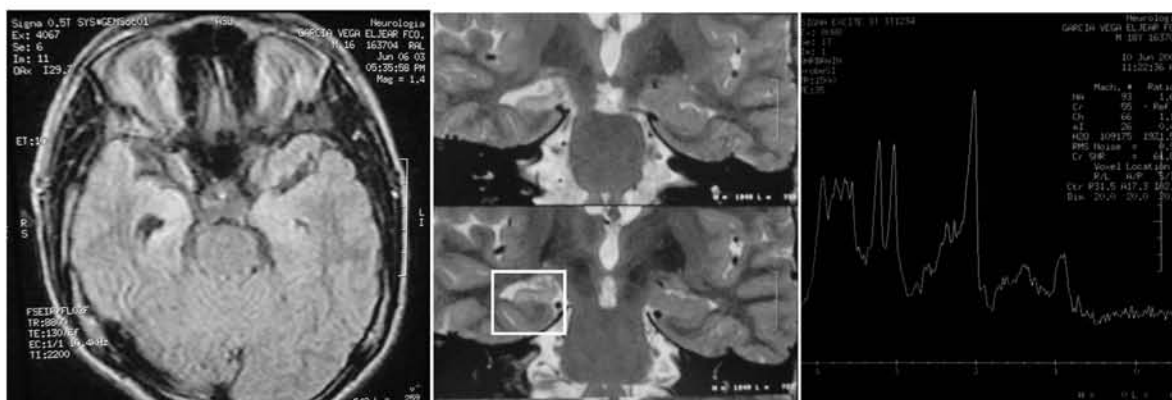


Figura 2: paciente con esclerosis mesial temporal derecha

Es importante mencionar que la muestra de nuestro estudio es pequeña prestándose a errores tipo I aunque en las diferentes series las lesiones encontradas en nuestro estudio corresponden a las que mas frecuentemente afectan el lóbulo temporal en la región medial^{4, 22, 23}. Valores por arriba de 0.75 permiten descartar etiología tumoral pero no permiten definir aún si la etiología es EMT u otras patologías como displasias, malformaciones o lesiones por hipoxia e isquemia antigua.

CONCLUSIONES

La resonancia magnética convencional continúa siendo el método mas útil en el estudio de la epilepsia del lóbulo temporal medial dado que permite evaluar la anatomía con mayor detalle y también permite evaluar la presencia de cambios de intensidad en la señal, volumen y forma de la amígdala, el uncus, giro parahipocampal, sustancia blanca y también de la neocorteza del lóbulo temporal. La espectroscopía por resonancia magnética puede servir de apoyo en la diferenciación de las diferentes patologías del lóbulo temporal sobre todo en la diferenciación entre lesiones tumorales contra EMT y otras lesiones. Sin embargo no apoya significativamente la lateralización del foco epiléptico en pacientes candidatos a cirugía por epilepsia de difícil control del lóbulo temporal medial.

Bibliografía

- 1 Prevalence of epilepsy in school-age children of an urban community in Mexico City]. *Gac Med Mex.* 1980 Nov;116(11):497-501.
- 2 Epilepsy in Mexico. Epidemiologic study of a rural community. *Salud Publica Mex.* 1979 Sep – Oct; 21(5):487-95.
- 3 Kuniecky RI, Cascino GD, Plamini A, Jack CR Jr, Berkovic SF. Structural neuroimaging. In: Engel Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1993: 197 – 209
- 4 Duncan JS. Imagin in epilepsy. *Brain.* 1997; 120:339.
- 5 ILAE. Neuroimaggin commision. ILAE Neuroimaging Commission Recommendation for Neuroimaging of patients with Epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl.10):1-2
- 6 Kuniecky RI. Neuroimaging in pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 1996; 37 (suppl. 1): S10 – S21
- 7 Kuniecky RI. Magnetic resonance in epilepsy. New York. Raven Press, 1996.
- 8 Maudgil DD, Shorvon SD. Locating the epileptogenic focus by MRI. *Science Med.* 1997; 26-37.
- 9 Jack CR Jr. Magnetic resonance imaging in epilepsy. *Mayo Clinic Proc.* 1996; 71 (7): 695 – 711.
- 10 Jackson GD. New techniques in magnetic resonance and epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35 (suppl 6): S2-S13.
- 11 Laxer KD, Garcia PA, Ng TC: Presurgical evaluation: 1H magnetic resonance spectroscopy. In: Wyllie E, ed. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996:1030-5.
- 12 Rudkin TM, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. *Arch Neurol.* 1999; 56:919 - 926
- 13 Thomson JE, Castillo M, Kwock L et al. Usefulness of proton MRI spectroscopy in the evaluation of temporal lobe epilepsy. *AJR* 1998; 170: 771 -776
- 14 Achten E. Aspects of proton MR spectroscopy in the seizures patient. *Neuroimaging Clin North Am.* 1998; 8: 849 – 862.
- 15 Connelly A, Paesschen WV, Porter DA, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI – negattive temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 61 - 66
- 16 Park SW, Chang KH, Kim HD, et al. Lateralizing ability of single voxel proton MR spectroscopy in hippocampal sclerosis: comparison with MR imaging and positron emission tomography. *AJNR* 2001; 22: 625 – 631.
- 17 Castillo M, Smith JK, Kowoch L. Proton MR spectroscopy in patients with acute temporal lobe seizures. *AJNR* 2001; 22: 152 - 157
- 18 José A Mendes-Ribeiro, Raquel Soares, Fernanda Simoes-Ribeiro,M Luiza Guimaraes. Reduction in temporal N-acetylaspartate and creatine (or choline) ratio in temporal lobe epilepsy: does this 1H-magnetic resonance spectroscopy finding mean poor seizure control?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:518–522.
- 19 Hugg J, Butterworth E, Kuzniecky R. Diffusion mapping applied to mesial temporal lobe epilepsy. Preliminary observations. *Neurology* 1999;53:173
- 20 R Kuzniecky, JW Hugg, H Hetherington, E Butterworth, E Bilir, E Faught and F Gilliam. Relative utility of 1H spectroscopic imaging and hippocampal volumetry in the lateralization of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, Vol 51, Issue 1 66-71.
- 21 Corinne O. Duc, Andreas H. Trabesinger et al. Quantitative 1H MRS in the evaluation of mesial temporal lobe epilepsy in vivo. *MRI* 1998 Oct, Volume 16, Issue 8, Pages 969-979.
- 22 Jill E. Thompson, Mauricio Castillo, Lester Kwock, Bradford Walters. Robert Beach. Usefulness of proton MR spectroscopy in the evaluation of temporal lobe epilepsy. *AJR* 1998 March, 170, 771-776
- 23 Sun-Won Park, Kee-Hyun Chang, Hong-Dae Kim, et al. Lateralizing Ability of Single-voxel Proton MR Spectroscopy in Hippocampal Sclerosis: Comparison with MR Imaging and Positron Emission Tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:625–631, April 2001
- 24 Mauricio Castillo, J. Keith Smith, and Lester Kwock. Proton MR Spectroscopy in Patients with Acute Temporal Lobe Seizures. *Am J Neuroradiol* 2001, 22:152–157.
- 25 Kuzniecky Ruben, Palmer Cheryl, Hugg James, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging in temporal lobe epilepsy. Neuronal dysfunction or cell loss?. Kuzniecky Ruben, Palmer Cheryl, Hugg James, et al. *Am J Neuroradiol* 2001, 58:2048–2053

- 26 In vivo hippocampal metabolic dysfunction in human temporal lobe epilepsy. Nowlton Robert, Abou-Khalil Bassel, Sawrie Stephen. *Arch Neurol* 2002; 59, 1882 - 1856
- 27 Aristides A. Capizzano, Peter Vermathen, Kenneth D. Laxer et al. Multisection Proton MR Spectroscopy for Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002, 23:1359-1368.
- 28 Spectroscopic metabolites abnormalities in the mTLE with and without MRI evidence for mesial temporal sclerosis using hippocampal short TE MRSI. Mueller S, Laxer K, Suh J et al. *Epilepsia* 2003, 44 (7): 977-970.
- 29 Cendes F, Andermann F, Preul M C, Arnold D. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images. *Ann Neurol*, Vol 35, Issue 2, Pages 211 – 216.
- 30 Vermathen P, Laxer KD, Matson GB, et al. Hippocampal structures: anteroposterior N – acetylaspartate differences in patients with epilepsy and control subjects as shown with proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2000; 214: 403 - 410
- 31 Kuzniecky R, Hugg J, Hetherington H, et al. Relative utility of 1H spectroscopy imaging and hippocampal volumetry in the lateralization of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 66 – 71.
- 32 Constantinidis I, Malko JA, Peterman SB, et al. Evaluation of 1H magnetic resonance spectroscopic imaging as a diagnostic tool for the lateralization of epileptogenic seizure foci. *Br J Radiol* 1996; 69: 15 - 24
- 33 Cendes F, Andermann F, Dubeau F, et al. Normalization of neuronal metabolic dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy: evidence from proton MR spectroscopic imaging. *Neurology* 1997; 49: 1525 – 1533.
- 34 Capizzano A, Vermathen P, Laxer KD, et al. Temporal lobe epilepsy quantitative reading of 1H spectroscopic images for presurgical evaluation. *Radiology* 2001; 218: 144 – 151.
- 35 Andersen AR, Waldemar G, Dam M, Fuglsang-Frederiksen A, Herning M, Kruse-Larsen C. SPECT in the presurgical evaluation of patients with temporal lobe epilepsy -- a preliminary report. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1990;50:80-83
- 36 Grunwald F. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in medically intractable temporal lobe epilepsy: a postoperative evaluation. *J Nucl Med* 1991;32:388-394
- 37 Spencer SS. The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:S72-S89
- 38 Krausz Y, Cohen D, Konstantini S, Meiner Z, Yaffe S, Atlan H. Brain SPECT imaging in temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology* 1991;33:274-276
- 39 Brinkmann BH, O'Brien TJ, Mullan BP: Subtraction ictal SPECT coregistered to MRI for seizure focus localization in partial epilepsy. *Mayo Clin Proc* 2000 Jun; 75(6): 615-24
- 40 Ho SS, Berkovic SF, Berlangieri SU, et al: Comparison of ictal SPECT and interictal PET in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1995 Jun; 37(6): 738-45
- 41 Spencer SS, Williamson PD, Bridger SL et al. Reliability and accuracy of localization by scalp ictal EEG. *Neurology*, 1985; 35: 1567 – 1575
- 42 Kanner AM Ramirez L, Jones JC. The utility of placing esphenoidal electrodes under the foramen ovale with fluoroscopic guidance. *J Clin Neurophysiol*, 1995; 12:72 - 81
- 43 Risinger MW. ENHER J Jr. Van Ness P et al. Ictal localization of temporal lobe seizures with scalp / sphenoidal recordings. *Neurology*, 1989; 39: 1288 – 1293.
- 44 Walczak TS, Radke RA, Lewis DV. Accuracy and interobserver reliability of scalp interictal EEG. *Neurology*, 1992; 42:2279 - 2285
- 45 Burgoine BFD. General concepts of medical Intractability. In: Luders H and Comair J, ed.. *Epilepsy Surgery II Edition*. Philadelphia 2001: 63-68.
- 46 Sperling M, Schnur J. Temporal Lobectomy. *Arch Neurol*. 2002;59:482-484.
- 47 Tatum W, Bembadis S, Vale F. The neurosurgical treatment of epilepsy. *Arch Fac Med*, 2000;9:1142 - 1147
- 48 Rabadán A, Zanniello G et al. Cirugía de la epilepsia mesial temporal. *Rev Neurol Argent* 2002; 27: 45-54
- 49 Engel J Jr. Outcome with respect to epileptic seizures. En: Engel Jr J, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1987: 553- 572
- 50 Jack CR JR, Magnetic resonance imaging in epilepsy. *Mayo Clinic Proc*. 1996; 71 (7): 695 – 711.

- 51 Lara A, Brandão, Romeu C, Dominguez. Introduction and technique of MRS. In MR Spectroscopy of the brain. Lippincott William and Wilkins. 2004. P 4 – 6.
- 52 Smith JK, Kwock L, Castillo M. Effects of contrast material on single volume proton MR spectroscopy. AJNR 2000;21:1084-1089
- 53 Vigneron DB. MR spectroscopy: the basic concepts. Presentado en la 39 reunión anual de la American society and neuroradiology, Boston, abril 2001.
- 54 Apgar V. The newborn (Apgar) scoring system. Pediat Clin N Am 1966. 13:645-650
- 55 http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/syn_frame.html
- 56 http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/syn_frame.html
- 57 Vermathen P, Laxer K, Schuff N et al. Evidence of Neuronal Injury Outside the Medial Temporal Lobe in Temporal Lobe Epilepsy: N-Acetylaspartate Concentration Reductions Detected with Multisection Proton MR Spectroscopic Imaging—Initial Experience. Radiology 2003; 226:195–202
- 58 Bouchet Cazauvieilh. De l'épilepsie considérée dans ses rapports avec l'alienation mentale: recherche sur la nature et le siège de ces deux maladies. Arch Gen Med. 1825;9:510-542.
- 59 Cazauvieilh Bouchet. De l'épilepsie considérée dans ses rapports avec l'alienation mentale: recherche sur la nature et le siège de ces deux maladies. Arch Gen Med. 1826;10:5-50.
- 60 Sommer W. Erkrankung des Ammonshorns als aetiologisches Moment der Epilepsie. Arch Psychiatr Nervenkr. 1880;10:631-675.
- 61 Bratz E. Ammonshornbefunde bei Epileptikern. Arch Psychiatr Nervenkr. 1899;31:820-835.
- 62 Lorente de No R. Studies on the structure of the cerebral cortex, II: continuation of the study of the ammonic system. J Psychol Neurol. 1934;45:113-177.
- 63 Hugg JW, Kuzniecky RI, Gilliam FG, Morawetz RB, Faught RE, Hetherington HP. Normalization of contralateral metabolic function following temporal lobectomy demonstrated by 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. Ann Neurol 1996; 40: 236–239.
- 64 Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Matthews PM, Arnold DL. Normalization of neuronal metabolic dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy: evidence from proton MR spectroscopic imaging. Neurology 1997; 49:1525–1533.
- 65 Serles W, Li LM, Antel SB, et al. Time course of postoperative recovery of N-acetyl-aspartate in temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2001; 42:190–197.
- 66 Fried I, Kim JH. Hippocampal pathology in patients with intractable seizures and temporal lobe masses. J Neurosurg 1992, 76: 735-746.
- 67 Babb TL, Brown JL. Pathological findings in epilepsy. Engel, J Jr, ed. Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press, 1987: 511-540.