



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

***POSGRADO DE CIENCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS***

**ESTUDIO DE MARCADORES ASOCIADOS A LA
FARMACORESISTENCIA EN
PACIENTES ADULTOS MEXICANOS CON EPILEPSIA MESIAL
DE LÓBULO TEMPORAL DE DIFÍCIL CONTROL EN UN
CENTRO DE REFERENCIA DE TERCER NIVEL.**

**TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA:

Bayron Alexander Sandoval Bonilla
Médico Especialista en Neurocirugía.

TUTOR:

Dr. José Efrén Israel Grijalva Otero
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DRA MARÍA DEL CARMEN MARTÍNEZ GARCÍA HOSPITAL INFANTIL MÉXICO
DRA LEORA VELÁZQUEZ PÉREZ INSTITUTO NACIONAL NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
DR JOSÉ EFRÉN ISRAEL GRIJALVA OTERO CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
DR. ANTONIO ARÁUZ GÓNGORA INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
DR. MARIO ARTURO ALONSO VANEGAS CENTRO DE CIRUGÍA EPILEPSIA HMG COYOACÁN

Ciudad de México, a 12 de Agosto del 2019.



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.

INDICE

INTRODUCCIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS	17
PLAN DE INVESTIGACIÓN, TIPO Y DISEÑO	18
VARIABLES DE INTERÉS	20
PACIENTES Y MÉTODOS	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN	37
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	40
CONCLUSIONES	41
BIBLIOGRAFÍA	42
ANEXO 1. TABLAS DE ANÁLISIS BIVARIADO POR VARIABLE	46
ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	57

INTRODUCCIÓN

Existen alrededor de 70 millones de personas con Epilepsia en el planeta, de los cuales aproximadamente un 30% se volverán refractarios al tratamiento en algún momento de su enfermedad (Nguyi,2010 & Wiebe,2001). La Epilepsia Refractaria es un problema de Salud Pública. Una gran proporción de estos pacientes con Epilepsia Refractaria tienen un origen focal; y entre éstas, la mayoría proviene del Lóbulo Temporal. La Epilepsia Mesial de Lóbulo Temporal (EMLT) es una entidad definida y aceptada como un síndrome clínico de manejo quirúrgico desde hace varias décadas, representa la Epilepsia Parcial Refractaria del adulto más frecuente en la práctica clínica (Wiebe,2001).

El objetivo de la cirugía es el de resecar y/o desconectar el tejido cerebral que origina las crisis convulsivas, identificado como zona epileptogénica (ZE), determinado de manera indirecta a partir de un protocolo probabilístico multidisciplinario que expone las múltiples características semiológicas, electroclínicas, de imagen estructural y funcional tanto de la crisis convulsiva como de la función del tejido cerebral subyacente y periadyacente. Dado que el concepto de zona epileptogénica es teórico, por ser obtenido de manera indirecta; solo puede ser corroborado sin lugar a dudas cuando las crisis convulsivas desaparecen, después de que el procedimiento quirúrgico ha sido realizado.

Del 10 al 30% de los pacientes sometidos a una lobectomía temporal presentan recurrencia de crisis (Vale, 2012). Las crisis pueden recurrir por resección incompleta de un objetivo correcto, resección completa de un objetivo incorrecto y/o la aparición de una zona epileptogénica nueva después de la resección completa de un objetivo correcto.

TABLA 1. CAUSAS DE RECURRENCIA DE CRISIS POSTERIOR A UNA LOBECTOMÍA TEMPORAL EN EMLT

Resección incompleta de un objetivo correcto
Resección completa de un objetivo incorrecto
Temporal ipsilateral (patología dual)
Temporal contralateral
Extratemporal
Aparición de una zona epileptogénica nueva después de la resección completa de un objetivo correcto

(Cuadro propuesto con fundamento en el estudio de Vale,2012.)

Las primeras dos categorías implican recurrencia de crisis a corto plazo (los primeros 12 meses), mientras que la última categoría puede ocurrir en cualquier momento de la vida del paciente, más frecuentemente después de los 12 meses (Harroud, 2012 & Vale, 2012).

Error en la indicación o la técnica quirúrgica.

Resección de un objetivo incorrecto/ resección incompleta de un objetivo correcto

El fundamento de las afirmaciones previas se basa en las observaciones publicadas sobre el hecho de que tanto la ausencia de una lesión prequirúrgica definida (esclerosis hipocampal, displasia cortical, entre otras) como la presencia de crisis secundariamente generalizadas, son factores de riesgo de recurrencia de crisis postquirúrgicas inmediatas (McIntosh, 2004). La lectura racional de dicha afirmación está relacionada con la *resección de un objetivo incorrecto* (una epilepsia que por la ausencia de lesión y la presencia frecuente de crisis generalizadas, presenta una probabilidad mayor de no ser exclusivamente focal temporal. Por ende, fue erróneamente clasificada y la recurrencia fue inmediata). La *resección incompleta de un objetivo correcto* es una causa derivada de un inconveniente técnico propio del procedimiento quirúrgico, en relación a la experiencia del cirujano o a la elocuencia del área resecada que impide una resección completa (Jehi, 2010).

Dada la refractariedad propia de estas categorías y que la cirugía realizada no condicionó mejoría clínica ya sea a corto o mediano plazo, es racional ofrecer al paciente repetir el proceso de selección de su zona epileptogénica con una nueva hipótesis de trabajo, actualizando tanto el videoelectroencefalograma (videoEEG) como los estudios de imagen enfocados a un nuevo objetivo (Jehi, 2010).

Corroborar que la resección fue incompleta no permite llevar la expectativa de control de crisis al nivel esperado antes de la primera cirugía, obteniéndose a su vez adecuado control solamente en 1 de cada 3 casos sometidos a reoperación (González-Martínez, 2007). Es por este motivo que se debe hacer énfasis en una resección y desconexión completa en el procedimiento quirúrgico inicial. En todo caso, identificar que el objetivo fue incorrecto permite tener la oportunidad de una resección completa de la zona epileptogénica si la factibilidad anatómica de su localización lo permite con un rango racional de seguridad funcional (Tellez-Zenteno, 2010).

En ambos casos la indicación de una nueva cirugía es factible e incluso pudiera llegar a ser recomendable, en el contexto de cada caso (González-Martínez, 2007; Bulacio, 2012).

Epileptogénesis di novo

Aparición de una zona epileptogénica nueva

Las dos primeras categorías dependen exclusivamente de la capacidad del grupo multidisciplinario para proponer una hipótesis de trabajo plausible y de poder localizarla con una probabilidad razonable. Por el contrario, la última categoría de falla postquirúrgica en el control de crisis convulsivas de pacientes con EMLT representa una causa totalmente diferente a las anteriormente mencionadas. Dada su aparición diferente en lo temporal respecto a una zona epileptogénica correctamente identificada y correctamente resecada o desconectada; la presentación *di novo* de una zona

epileptogénica adicional representa un problema clínico que amerita ser estudiado desde una perspectiva diferente (Vale,2012).

Pretender discernir las causas que generan una nueva zona epileptogénica es pretencioso, o al menos ambicioso ya que implicaría identificar las causas mismas de la epileptogénesis; circunstancia que estamos aún muy lejos de describir. No obstante, cabe preguntarse sobre datos que pudieran orientarnos para seguir la dirección correcta en la práctica diaria para enfrentar cualquier tipo de resultado terapéutico.

RECURRENCIA POSTQUIRÚRGICA DE CRISIS EN CIRUGÍA DE EPILEPSIA DE LÓBULO TEMPORAL

En la actualidad, la información sobre recurrencia postquirúrgica de crisis no es concluyente. Cabe recordar que la eficacia de la Cirugía de Epilepsia de Lóbulo Temporal no es absoluta. Como se anotó anteriormente, está descrito que la ausencia de lesión por imagen y la presencia de crisis secundariamente generalizadas están asociadas con recurrencia temprana (McIntosh, 2004). La recurrencia después de un período inicial libre de crisis no es un evento raro. No obstante, los factores de riesgo inherentes a este fenómeno han sido identificados de forma insuficiente. Con estos antecedentes; y en relación a la propuesta que hemos realizado para clasificar la recurrencia postquirúrgica de crisis, nos parece racional estudiar este fenómeno de manera separada, en el contexto particular de cada una de las causas.

TABLA 2.

MECANISMOS DE RECURRENCIA DE CRISIS POSTERIOR A UNA LOBECTOMÍA TEMPORAL EN EMLT.
(Cuadro propuesto con fundamento en el estudio de Vale,2012. Modificado por etiología.)

Tipo de recurrencia	Causa de recurrencia	Mecanismo de recurrencia
TIPO I	Resección incompleta	Experiencia del cirujano Elocuencia de la zona epileptogénica
TIPO II	Resección de un objetivo incorrecto Temporal ipsilateral (patología dual) Temporal contralateral Extratemporal (Temporal plus)	Error de localización
TIPO III	Aparición de una zona epileptogénica nueva o previamente no evidente (EMT contralateral, gliosis, patología dual)	Epileptogénesis "di novo"

RECURRENCIA POSTQUIRÚRGICA: EL PACIENTE IDEAL PARA CIRUGÍA DE EPILEPSIA MESIAL DE LÓBULO TEMPORAL

El paciente ideal para cirugía es aquel que cumple con todos los factores que están asociados a la ausencia de recurrencia postquirúrgica. Dicho de otro modo, aquel en quien la resección de la zona epileptogénica resultará curativa (Ramos, 2009). Las características que definen el escenario ideal en este tipo de paciente son 3:

Tabla 3. El candidato ideal para cirugía

Síndrome clínico de EMLT
Actividad epiléptica unilateral temporal por EEG
Esclerosis mesial temporal (EMT) ipsilateral por imagen

La Epilepsia Mesial de Lóbulo Temporal (EMLT) es un síndrome clínico específico caracterizado por crisis parciales complejas con una semiología que se manifiesta típicamente por auras olfatorias o epigástricas, automatismos complejos, pérdida transitoria de la conciencia (desconexión con el medio) y, de manera menos frecuente, crisis generalizadas motoras. La actividad epiléptica debe ser inicialmente registrada por un electroencefalograma de superficie bajo un protocolo convencional (por ejem, doble banana). Dicha actividad epiléptica debe mostrar grafoelementos epileptiformes interictales (puntas, ondas agudas) en la región temporal, de un solo hemisferio. Las características radiológicas deben demostrar esclerosis mesial temporal (EMT) e incluyen una señal anormal hipocampal en las secuencias FLAIR y T2 de la resonancia magnética con cortes axiales y coronales paralelos al eje del hipocampo con un volumen disminuido y pérdida de su configuración anatómica (Wiebe,2001).

Tabla 4. Hallazgos por imagen de esclerosis mesial temporal (EMT)

Señal anormal en FLAIR / T2 del hipocampo
Volumen hipocampal disminuído
Pérdida de volumen del hipocampo

Cada paciente es sometido a un proceso relativamente estandarizado de escrutinio clínico, neurofisiológico y por imagen. El proceso proporciona una hipótesis sobre el origen de las crisis. Una vez se tiene la certeza razonable de que el origen es la región mesial temporal se procede a la resección de la misma. (Ramos, 2009).

La resección también se encuentra estandarizada. La desconexión, anatómicamente hablando, es una resección del hipocampo que alcance el nivel de los colículos

superiores (Wyler,1995). Dicha desconexión debe incluir una resección parcial de la amígdala (núcleo amigdalino) cuyo límite superior es el techo del ventrículo. Estudios posteriores demostraron que la inclusión de la corteza entorrinal aumenta ostensiblemente el control de crisis (Bonhilla, 2004). Existen diversas técnicas quirúrgicas con mayor o menor extensión en cuanto al abordaje que finalmente conducen a la resección y desconexión de los tres elementos anatómicos mencionados: hipocampo, amígdala y corteza entorrinal.

La respuesta al tratamiento quirúrgico tradicionalmente ha sido cuantificada, en lo que al control de crisis se trata, de acuerdo a la escala de Engel. Aquellos pacientes con una gradación de I o II se consideran con un control *adecuado* mientras que aquellos con grados III o IV son considerados como *falla al tratamiento* o *cirugía fallida* (Engel, 1996).

Tabla 5. Escala de Engel de resultados post-operatorios

Clase I	Libre de crisis
Clase II	Crisis infrecuentes
Clase III	Mejoría significativa
Clase IV	Sin mejoría significativa

Cuando revisamos la literatura médica sobre el tema es evidente que los datos asociados a un pronóstico favorable reafirman el concepto de *paciente ideal* para cirugía. De la misma manera, los hallazgos asociados a un pronóstico desfavorable como la presencia frecuente de crisis secundariamente generalizadas (Janzky, 2005), encefalitis previa (Salanova, 2005) o traumatismo craneoencefálico (Salanova, 2005) *pueden sugerir* la presencia de un origen más extenso que el inicialmente propuesto o que se trata de una epilepsia multifocal. El problema real de la práctica diaria en México es que el *paciente ideal* no acude a la consulta de neurocirugía o neurología a tiempo. El escenario que el tratante frecuentemente encuentra es el de un paciente que llega a consulta después de años o décadas de haber sufrido la enfermedad con un tratamiento inespecífico e inadecuado para su tipo de crisis. Esto potencialmente compromete el pronóstico postquirúrgico (Jamszky, 2005 & Radhakrishnan, 2018).

La mayoría de las publicaciones que estudian el evento de recurrencia postquirúrgica son descriptivos, lo cual limita la identificación de potenciales factores pronósticos. Por otro lado, la mayoría están circunscritos exclusivamente a pacientes con esclerosis mesial temporal, que si bien conocemos son los que mejor responden a cirugía debido a que es en dicha patología cuando se manifiesta de manera más representativa el síndrome de epilepsia mesial temporal, limita indiscutiblemente la generalización de los resultados en el contexto clínico, objetivo final de cualquier investigación médica (Ramos, 2009). *Tabla 6b*

RECURRENCIA POSTQUIRÚRGICA. ¿DÓNDE ESTAMOS?

Como hemos indicado previamente, es inevitable que hayan pacientes que no mejoren con la cirugía (Ramos,2009). Es por esto que se hace imperativo enriquecer nuestra capacidad para identificar a quienes se encuentran dentro de este grupo; además de aislar a aquellos cuya causa sea potencialmente modificable. La tendencia hasta el día de hoy ha sido la de estudiar el fenómeno de recurrencia postquirúrgica tomando en cuenta la temporalidad, de manera que, los estudios publicados sobre el tema se reportan como *recurrencia temprana* y *recurrencia tardía* basados en la premisa de que las variables que predicen control de crisis en ambos cortes temporales son diferentes (All-Watschinger, 2008). Es en este sentido que en la actualidad se puede llevar a cabo una revisión del fenómeno de recurrencia. Tomaremos en cuenta este enfoque inicialmente con el objetivo de identificar las variables de interés que nos permitan estructurar el marco mediante el cual podamos clasificar el tipo de recurrencia de acuerdo a la causa potencial e identificar los marcadores asociados a la misma.

RECURRENCIA TEMPRANA EN CIRUGÍA DE EPILEPSIA DE LÓBULO TEMPORAL (Los primeros doce meses)

Tradicionalmente ha sido asociada la presencia temprana de recurrencia con mal control de crisis a largo plazo. Los pacientes con mal control de crisis (Engel III y IV) ocurren mas frecuentemente dentro del primer año (3-9 meses) a partir de la cirugía (Ramos, 2009). Hay autores que proponen que aquellos pacientes que presentan crisis durante el primer mes del postoperatorio se tornarán refractarios (Radhakrishnan, 2003; Buckingham, 2010).

Cabe recalcar que no todos los pacientes con crisis postquirúrgicas tiene un mal pronóstico a mediano y largo plazo: hasta un 24% de los pacientes operados en quienes no es posible identificar un origen de crisis refractarias después de un proceso de reevaluación neurofisiológica y por imagen llegan a alcanzar un estado libre de crisis solamente con tratamiento médico (Jehi, 2010). Se trata de un subgrupo de pacientes con crisis infrecuentes (menos de 4 crisis mensuales) dentro del primer año de haber sido realizada la cirugía, según un estudio de Cleveland Clinic; y del segundo semestre a partir de la cirugía, según otro estudio de la Universidad del Sur de Florida (Jansky, 2005). Este fenómeno se conoce como *fenómeno de reducción de crisis (“running down”)* y ha sido postulado como el evento que ocurre una vez reseca una zona epileptogénica definida, en que la corteza adyacente -previamente reclutada por la actividad neuronal anormal- eventualmente revertirá el proceso patológico hacia un estado no epiléptico (Salanova, 1996). Esto sugiere que la población ideal candidata a ser sometida a un proceso de reevaluación quirúrgica (videoEEG, imagen estructural, funcional y nuclear) son aquellos pacientes que presentan más de 4 crisis mensuales durante el primer año a partir del procedimiento quirúrgico (Jeha, 2010).

La presencia de una alteración de imagen por resonancia magnética (atrofia, cambio de intensidad de señal, esclerosis mesial) *bilateral* reduce la probabilidad de un control de crisis del 78% al 58% a dos años. La *persistencia de puntas* en el registro electroencefalográfico después de 6 meses de la cirugía reducen la posibilidad de control de crisis del 81% al 65% (Jeha , 2006; Kuszniecky, 1999).

Han sido realizados varios estudios que han postulado una serie de factores asociados a un mayor riesgo de fracaso postquirúrgico en el control de crisis: encefalitis (Salanova, 2005), traumatismo craneoencefálico (Salanova, 2005), estado epiléptico (Hardy, 2003), alta frecuencia de crisis prequirúrgicas (Foldvary, 2000). Autores como Kilpatrick, aseguran que ciertos factores –frecuencia prequirúrgica de crisis y duración de la epilepsia- no están asociados a recurrencia postquirúrgica (Kilpatrick, 1999). Otros estudios han comparado hallazgos neurofisiológicos y de imagen, asimismo con resultados diversos (Ramos, 2009; Tonini, 2004; González-Martínez, 2007).

El grupo de Cleveland Clinic ha retomado la descripción de la asociación entre la historia de crisis tónico-clónico generalizadas con recurrencia posquirúrgica en EMLT (Berg, 1998; Hennesy, 2001; Janszky, 2005; Schwartz, 2006; Jeha, 2010; Vale 2012). Incluso se ha intentado combinar posibles factores predictivos, sin resultados satisfactorios (Ujil, 2008). Es racional deducir que si un paciente presenta generalización secundaria con manifestaciones no temporales, se trate de un caso en el cual el existe una duda razonable de que el origen no esté exclusivamente en la región mesial temporal (Englot, 2014). Ryvlin y Kahane sugieren incluso que en algunos casos puede tratarse de una forma específica de epilepsia multilobar denominada “Epilepsia Temporal Plus”, la cual compromete la región perisilviana, corteza orbitofrontal e incluso la encrucijada temporoparietooccipital (Ryvlin & Kahane, 2005).

Las variables propuestas para pretender predecir una cirugía fallida son numerosas y en ocasiones contradictorias. Presentamos a continuación aquellas que se han sustentado en estudios de un solo Centro y cuyos resultados no han sido reproducidos de manera consistente.

Tabla 6A. Variables para predecir fracaso quirúrgico propuestas en la literatura médica

Edad, sexo	Clussman, 2002; Janszky, 2005; Jeong, 2005; Aull-Watschinger, 2008; Fong, 2011
Duración de la epilepsia	Jeong, 1999; McIntosh, 2004; Janszky, 2005; Jeong, 2005; Aull-Watschinger, 2008; Buckingham, 2010; Fong, 2011
Número de crisis prequirúrgicas	Fong, 2011
Lateralidad o dominancia hemisférica	Jeong, 2005; Ramos, 2009
Antecedente de trauma craneoencefálico	Clussman, 2002; Salanova, 2005
Crisis febriles	Salanova, 1999; Clussman, 2002; Jeong, 2005; Aull-Watschinger, 2008; Wiesmann, 2008; Buckingham, 2010
Neuroinfección	Salanova, 1999; Clussman, 2002; Salanova, 2005
Hipoxia neonatal	Hardy, 2003; Cohen-Gadol, 2006
Primer tipo de crisis	Berg, 1998; Hennesy, 2001; Clussman, 2002
Crisis tónico-clónicas generalizadas	McIntosh, 2004; Janszky, 2005; Janszky, 2005b; Jeong, 2005; Schwartz, 2006; Aull-Watschinger, 2008; Fong, 2011; Vale 2012
Historia previa de estado epiléptico	Cohen-Gadol, 2006
Segundo tipo predominante de crisis	Clussman, 2002; Cleary, 2012
Frecuencia de crisis prequirúrgicas	Foldvary, 2000; Aull-Watschinger, 2008, Jeha, 2010; Fong 2011
Estado epiléptico posquirúrgico	Ujil, 2008
Localización prequirúrgica por EEG de la lateralidad de la zona epileptogénica	Tonini, 2004; Janszky, 2005; Jeong, 2005; González-Martínez, 2007; Ramos, 2009; Fong, 2011
Realización de videoEEG prequirúrgico	Janszky, 2005; Ramos, 2009.

De las variables presentadas en los estudios indicados, encontramos escaso sustento y franca contradicción entre estudios de las siguientes como potenciales predictores de fracaso quirúrgico: edad, sexo, dominancia hemisférica, traumatismo craneoencefálico, crisis febriles, neuroinfección, hipoxia neonatal, primer tipo de crisis, segundo tipo predominante de crisis, localización neurofisiológica interictal y realización de videoelectroencefalograma prequirúrgico. Por el contrario, encontramos mayor sustento y reproducibilidad entre las variables: duración de la epilepsia, número de crisis prequirúrgicas, presencia de crisis generalizadas, frecuencia de crisis prequirúrgicas y estado epiléptico, que corresponden a los estudios que presentamos en la tabla 6B.

Tabla 6B. Estudios correspondientes a la variables para predecir fracaso quirúrgico en el presente estudio.

Autor, lugar, año	Población	Tipo de muestra	Resultados	Observaciones
Jeong et al. Epilepsia,1999. Seúl, Corea del Sur	93 pacientes. Epilepsia mesial de lóbulo temporal	Muestra consecutiva 1994-1997.	78 pacientes (84%) sin crisis postquirúrgicas. Edad al ser operados y presencia de esclerosis del hipocampo están asociados a este grupo de pacientes	La <u>duración de la epilepsia</u> y la <u>presencia de la alteración patológica</u> se asocian a control de crisis.
McIntosh et al. Brain, 2004. Melbourne, Australia.	325 pacientes. Epilepsia mesial de lóbulo temporal & lesiones tumorales y malformaciones del desarrollo.	Muestra retrospectiva 1978-1998.	El análisis de sobrevida y riesgo proporcional de Cox demostró que 55,3% libres de crisis a los 2 años de la cirugía, 47,7% a los 5 años y 41% a los 10 años. Después del ajuste de regresión multivariada, los pacientes con crisis secundariamente generalizadas tiene un riesgo mayor.	El inadecuado control de crisis se asocia con la <u>presencia prequirúrgica de crisis generalizadas</u> . La <u>duración de la epilepsia, edad de inicio de la epilepsia y edad al ser operados</u> no tienen asociación alguna.
Janzky et al. Epilepsy Research, 2005. Bethel, Alemania.	83 pacientes. Epilepsia mesial de lóbulo temporal en pacientes con crisis postquirúrgicas del 2-6 meses.	Muestra retrospectiva No indica el período de tiempo en que fue obtenida.	32% libres de crisis a los dos años de la cirugía. Los pacientes con RM normal y crisis 2mente generalizadas presentaron mal control de crisis	Pacientes con <u>RM normal y crisis secundariamente generalizadas</u> presentaron mal control de crisis
Jeong et al. Epilepsia,2005. Seúl, Corea del Sur	227 pacientes. Epilepsia mesial de lóbulo temporal	Muestra consecutiva 1994-2000.	El análisis univariado y la regresión logística múltiple demostró un 81,1% sin crisis el primer año post qx. 75,2% libres de crisis a los 5 años.	La <u>menor duración de la epilepsia, la ausencia de crisis secundariamente generalizadas y presencia de esclerosis hipocampal</u> se asocian con mejor control de crisis. La Epilepsia temporal es una enfermedad progresiva
Aull-Waltsinger Epilepsia, 2008 Viena, Austria.	135 pacientes. Epilepsia mesial de lóbulo temporal.	Muestra consecutiva 1995-2005	El análisis multivariado demostró que al año de operados, la presencia de actividad interictal, sexo masculino y baja frecuencia de crisis prequirúrgicas se asociaban a control de crisis.	Baja <u>frecuencia prequirúrgica</u> de crisis se asocia con un mayor control de crisis a dos años de la cirugía.
Fong et al. Epilepsia, 2011 Cleveland Clinic Cleveland, EUA.	64 pacientes Epilepsia mesial de lóbulo temporal	Muestra retrospectiva 1996-2009	Análisis de sobrevida y riesgo proporcional de Cox demostró que la probabilidad de control de crisis al año era del 76%, a los dos años del 66% y a los 7 años de la cirugía.	La presencia de <u>crisis generalizadas</u> y de <u>alta frecuencia de crisis previas a la cirugía</u> se asociaron a mal control de crisis.
Buckingham et al. Epilepsia, 2010 Filadelfia, EUA.	268 pacientes. Epilepsia mesial de lóbulo temporal	Muestra retrospectiva 1986-2010.	El análisis univariado demostró que la duración de la epilepsia se asocia a mal control de crisis.	La <u>duración de la epilepsia</u> se asocia a mal control de crisis.
Schwartz et al. Epilepsia, 2006 Cleveland Clinic & Thomas Jefferson University. Cleveland, EUA.	285 pacientes. 254 con epilepsia mesial de lóbulo temporal y 31 con epilepsia neocortical.	Muestra retrospectiva de dos Centros. No indica rango temporal de recolección de datos.	Análisis de sobrevida y riesgo de Cox demostró qu crisis generalizadas en epilepsia neocortical y duración en epilepsia mesial están asociadas a mal control de crisis.	El control inadecuado de crisis está asociado a la <u>presencia de crisis generalizadas en epilepsia neocortical y duración en epilepsia mesial</u> .

Jeha et al. J. Neurosurgery, 2010 Cleveland Clinic Cleveland, EUA.	68 pacientes. Epilepsia mesial de lóbulo temporal.	Muestra retrospectiva 1990-2004 formada por pacientes con mal control de crisis después de la cirugía.	La regresión logística multivariada demostró que en pacientes reoperados por un supuesto foco contiguo el mal control se asociaba a más de una crisis por semana antes de la primera cirugía.	El mal control de crisis se asocia a una mayor <u>frecuencia de crisis</u> antes de la primera cirugía.
Vale et al Neurosurg Focus 2012 Tampa, Florida	686 pacientes. Epilepsia mesial de lóbulo temporal.	Revisión sistemática de la literatura de 1999- 2010	Descarta que la frecuencia de crisis, duración de epilepsia, edad, año de primera crisis y dominancia hemisférica concordante sean asociadas a riesgo de fracaso. Encuentra que la presencia de crisis generalizadas se asocia a mal control.	La <u>presencia de crisis generalizadas</u> se asocia a fracaso en el control de crisis posquirúrgicas.
Janszky et al Brain, 2005 Bethel, Alemania.	171 pacientes Epilepsia mesial de lóbulo temporal	Muestra retrospectiva 1993-2002.	La regresión logística demostró presencia de crisis secundariamente generalizadas y de disonía ictal están asociadas con mal control de crisis a los 2 y 3 años; a los 3 y 5 años además se asocia la duración de la epilepsia	La presencia de <u>crisis secundariamente generalizadas</u> y de <u>disonía ictal</u> están asociadas con mal control de crisis a los 2 y 3 años; a los 3 y 5 años además se asocia la <u>duración de la epilepsia</u>
Cohen-Gadol et al J Neurosurg 2006 Mayo Clinic Rochester, EUA	399 pacientes Epilepsia mesial de lóbulo temporal y extratemporal. 372 fueron temporales.	Muestra retrospectiva 1988-1996	Análisis de sobrevida Kaplan-Meier y riesgo proporcional de Cox demostraron que el estado epiléptico se asociaban a mal control de crisis.	El <u>estado epiléptico</u> se asocia a mal control de crisis.
Foldvary et al Neurology, 2000 Duke University Durham, Carolina del Norte. EUA	79 pacientes Epilepsia mesial de lóbulo temporal	Muestra consecutiva 1962-1984	El análisis de sobrevida de Kaplan-Meier mostró que los pacientes con menos de 20 crisis por mes tenían mejor control.	La <u>menor frecuencia de crisis prequirúrgicas</u> se asocia con adecuado control de crisis.
Ujil et al. Epilepsia, 2008 Utrecht, Holanda.	484 pacientes. Epilepsia mesial de lóbulo temporal	Muestra retrospectiva de cohorte de 16 años. No especifica rangos temporales.	El análisis multivariado mostró que los pacientes que no mostraban crisis generalizadas y con ausencia de estado epiléptico presentaban mejor control de crisis.	El <u>estado epiléptico</u> y las <u>crisis generalizadas</u> se asocian a mal control de crisis

RECURRENCIA TARDÍA EN CIRUGÍA DE EPILEPSIA DE LÓBULO TEMPORAL

Desde un punto de vista racional, la recurrencia tardía puede ser explicada como un fenómeno con una de dos causas potenciales: simplemente la aparición tardía de una de las causas (variables previas) que ocasionaron una cirugía fallida temprana o bien, que se trata de una zona epileptogénica “nueva”.

Si la respuesta es la primera de las propuestas, el límite temporal de 12 meses (arbitrario, teórico y *ad hoc* como varios de los conceptos que hemos creado en

medicina: la *zona epileptogénica* y el límite anatómico posterior del lóbulo temporal son ejemplos de la utilidad de conceptos arbitrarios pero orientadores) simplemente no tendría razón de ser. No tenemos en la actualidad fundamentos absolutos para esclarecer esta interrogante puesto que ello implicaría descartar de manera definitiva la aparición de una zona epileptogénica nueva. No obstante, hay elementos indirectos que proponen que la recurrencia temprana y tardía son un mismo fenómeno.

Ryvlin y Kahane puntualizan que la probabilidad del desarrollo de una nueva zona epileptogénica es incierto dado que la semiología de las crisis en las recurrencias (posquirúrgicas) suelen ser homólogas a las prequirúrgicas. Indican además que la gran mayoría de recurrencias ocurren durante el primer año de la cirugía y que este hecho sugiere que la aparición de crisis tardías (después del primer año) no son otra cosa más que la extensión de un mismo fenómeno. Hacen énfasis en que las recurrencias tempranas están determinadas casi exclusivamente a un error en la localización -*indicación*- o en la técnica -*resección incompleta*- de la cirugía (Ryvlin & Kahane, 2005).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ausencia absoluta de un estudio comparativo en México sobre la presencia de recurrencia posquirúrgica de crisis después de una cirugía de epilepsia de lóbulo temporal es uno de los motivos que justifican la realización del presente estudio.

Estudiamos todas las variables previamente valoradas por los diversos autores que han buscado la asociación referida entre quienes presentaron crisis posquirúrgicas respecto a quienes no la presentaron. Con intención exploratoria decidimos subdividir a su vez a los pacientes con recurrencia con el límite temporal de 12 meses para intentar encontrar diferencia entre una recurrencia temprana y tardía. Con este último análisis buscamos fuera evidenciada alguna diferencia entre ambos grupos y al haberlo hecho justificamos -desde el punto de vista de la causa, no del tiempo- explorar la propuesta de epileptogénesis como causa tardía o como simplemente una parte del mismo proceso.

Utilizamos la cohorte de pacientes de Cirugía de Epilepsia más grande de México y América Latina con la finalidad de obtener un número suficiente de pacientes y una uniformidad en el protocolo de estudio preoperatorio y en la técnica empleada para la cirugía. No existen publicaciones al respecto en nuestro medio.

Es por esto que planteamos :

En pacientes mexicanos adultos operados por Epilepsia Mesial de Lóbulo temporal en un Centro de Tercer Nivel de Atención:

¿Cuál es la diferencia de las características clínicas, semiológicas y neurofisiológicas entre quienes presentaron crisis recurrentes (*Grupo de Fracaso*) en la cirugía realizada comparada con aquellos que no presentaron crisis recurrentes (*Grupo de Éxito*)?

HIPÓTESIS

En pacientes mexicanos adultos operados por Epilepsia Mesial de Lóbulo temporal en un Centro de Tercer Nivel de Atención:

Las características clínicas, semiológicas y neurofisiológicas entre quienes presentaron crisis recurrentes (*Grupo de Fracaso*) después de la cirugía realizada son diferentes comparadas con aquellos que no presentaron crisis recurrentes (*Grupo de Éxito*).

OBJETIVO

En pacientes mexicanos adultos operados por Epilepsia Mesial de Lóbulo temporal en un Centro de Tercer Nivel de Atención:

Describir y comparar las *características clínicas, semiológicas y neurofisiológicas* entre quienes presentaron crisis recurrentes (*Grupo de Fracaso*) en la cirugía realizada con quienes no presentaron crisis recurrentes (*Grupo de Éxito*).

PLAN DE INVESTIGACION

Tipo y Diseño del estudio:

Tipo de estudio: Cohorte

Diseño: Longitudinal Comparativo

Temporalidad: Prospectivo

DESCRIPCION Y PLAN:

SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Población del estudio

Se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico de Epilepsia Mesial de Lóbulo Temporal (EMLT) refractarios al tratamiento en protocolo para Cirugía de Epilepsia que acudieron a la Clínica de Cirugía de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía del año 2007 al año 2013 cumpliendo los estándares de elegibilidad para ser tomados en cuenta como candidatos a cirugía.

PROCESO DE ESPECIFICACIÓN: CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con EMLT:

- 1) Individuos nacidos en México, tanto de sexo masculino como femenino que se encuentren entre 18-60 años de edad.
- 2) Individuos sin antecedentes de malformaciones del desarrollo multilobar evidentes por imagen o patología tumoral (lesiones benignas o malignas) o infecciosa (encefalitis)
- 3) Individuos con antecedente de administración de un régimen único o combinado de los siguientes fármacos: fenitoína, carbamazepina, oxcarbacepina, lamotrigina, levetiracetam y topiramato.
- 4) Pacientes con EMLT provenientes de la Clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que fueron diagnosticados como refractarios al tratamiento con seguimiento documentado de niveles séricos terapéuticos de fármacos antiepilépticos.
- 5) Pacientes con diagnóstico de EMLT candidatos a tratamiento quirúrgico cuyo procedimiento fue aprobado de manera consensuada y unánime por el Comité de Cirugía de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía después de haber sido sometidos a una evaluación protocolizada para Cirugía de Epilepsia.

- 6) Pacientes con EMLT candidatos a Cirugía de Epilepsia aprobados como idóneos por el Comité Institucional Local de Cirugía de Epilepsia, que después de haber sido informados sobre los riesgos y beneficios del procedimiento aceptaron y firmaron el consentimiento informado del mismo.
- 7) Pacientes con EMLT candidatos a Cirugía de Epilepsia aprobados como idóneos por el Comité Institucional Local de Cirugía de Epilepsia, que después de haber aceptado el procedimiento, consintieron en que la información fuera empleada con fines de investigación y consignaran dicho consentimiento por escrito.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Pacientes con patología neurológica de reciente diagnóstico que se presente de manera simultánea con EMLT durante el proceso de selección

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- 1) Pacientes con patología neurológica de reciente diagnóstico que se presente de manera simultánea con EMLT después del proceso de selección.
- 2) Pacientes que cumplan con los criterios de inclusión anteriormente expuestos y que por cualquier motivo cambiaron de opinión respecto a consentir el procedimiento quirúrgico, o que la información sea empleada con fines de investigación o ambos.

VARIABLES DE INTERES:

INDEPENDIENTES

Edad

Definición conceptual.

Tiempo cronológico de vida de cada individuo.

Definición operacional:

Determinación de la edad en años.

Parámetro de medición:

Tiempo en años vividos según el calendario Juliano.

Escala de medición:

Cuantitativa discreta.

Categoría:

Años

Sexo

Definición conceptual.

Género que identifica el genotipo sexual de cada individuo..

Definición operacional:

Determinación del sexo por género.

Parámetro de medición:

Identificación del sexo por fenotipo.

Escala de medición:

Cualitativa nominal.

Categoría:

0= Mujer

1= Hombre

Lateralidad

Definición conceptual.

Dominancia hemisférica de actividades manuales y de lenguaje.

Definición operacional:

Hemisferio contralateral a la mano de escritura corroborada por estudios de neuropsiología y/o resonancia magnética funcional de lenguaje..

Parámetro de medición:

Identificación de dominancia manual/ identificación neuropsicológica o por imagen del área de lenguaje en un hemisferio determinado.

Escala de medición:

Cualitativa nominal.

Categoría:

0= Derecha

1= Izquierda

Tiempo de duración de la epilepsia

Definición conceptual.

Tiempo de duración desde la primera crisis convulsiva hasta la cirugía de epilepsia.

Definición operacional:

Determinación del tiempo en años.

Parámetro de medición:

Tiempo en años según el calendario Juliano.

Escala de medición:

Cuantitativa discreta.

Categoría:

Años

Crisis febriles

Definición conceptual.

Antecedente de crisis convulsivas en presencia de fiebre.

Definición operacional:

Antecedente de crisis convulsivas en presencia de fiebre en niños menores de 6 años de edad.

Parámetro de medición:

Identificación de la crisis convulsivas según la clasificación de la ILAE.

Escala de medición:

Cualitativa nominal.

Categoría:

0= No

1= Si

Trauma craneoencefálico

Definición conceptual.

Antecedente de la presencia de traumatismo abierto o cerrado de la cavidad craneana que condiciones compromiso intracraneano.

Definición operacional:

Documentación de traumatismo abierto o cerrado de la cavidad craneana corroborado por examen físico y estudio de imagen (tomografía) con o sin alteraciones que requieran de manejo quirúrgico.

Parámetro de medición:

Identificación del traumatismo según la escala de Becker..

Escala de medición:

Cualitativa nominal.

Categoría:

0= No

1= Si

Neuroinfección

Definición conceptual.

Antecedente de la presencia de infección del sistema nervioso central previa a la cirugía.

Definición operacional:

Documentación de infección del sistema nervioso central previa mediante reporte de cultivos o con reporte de citoquímico de líquido cefalorraquídeo que demuestre hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia previas a la cirugía.

Parámetro de medición:

Identificación del traumatismo según la escala de Becker..

Escala de medición:

Cualitativa nominal.

Categoría:

0= No

1= Si

Hipoxia neonatal

Definición conceptual.

Antecedente de déficit de oxigenación durante el momento del parto.

Definición operacional:

Documentación de hipoxia neonatal por reporte de Ginecología de cianosis, apnea o dificultad respiratoria al nacimiento.

Parámetro de medición:

Identificación del traumatismo según la escala de Becker..

Escala de medición:

Cualitativa nominal.

Categoría:

0= No

1= Si

Primer tipo de crisis

Definición conceptual.

Fenotipo de crisis de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE).

Definición operacional:

Tipo de crisis de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE).

Parámetro de medición:

Identificación del tipo de crisis de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE).

Escala de medición:

Cualitativa nominal.

Categoría:

0=CPS (crisis parciales simples), CPC (crisis parciales complejas), Crisis parciales secundariamente generalizadas.

1=CTCG (crisis tónico clónicas generalizadas).

Crisis tónico-clónica generalizada previa

Definición conceptual.

Fenotipo de crisis tónico-clónica generalizada de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) antes de la cirugía.

Definición operacional:

Crisis tónico-clónica generalizada de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) antes de la cirugía.

Parámetro de medición:

Identificación del tipo de crisis de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE).

Escala de medición:

Cualitativa nominal.

Categoría:

0= No

1= Si

Número de crisis tónico-clónica generalizadas previas

Definición conceptual.

Cantidad de crisis que cumplan con el fenotipo de crisis tónico-clónica generalizadas de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) antes de la cirugía.

Definición operacional:

Número de crisis tónico-clónica generalizadas de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) antes de la cirugía.

Parámetro de medición:

Identificación y medición del tipo de crisis tónico-clónica generalizadas de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) que ocurrieron antes de la cirugía.

Escala de medición:

Cualitativa ordinal.

Categoría:

0= 0-10

1=11-o más

Estado epiléptico prequirúrgico

Definición conceptual.

Presencia de estado encefalopático condicionado por la presencia de crisis convulsivas refractarias a tratamiento antes de la cirugía.

Definición operacional:

Estado encefalopático condicionado por la presencia de crisis convulsivas refractarias a tratamiento que requiere hospitalización para manejo, incluso en el área de Terapia Intensiva antes de la cirugía.

Parámetro de medición:

Conceptualización de estado Epiléptico de acuerdo a la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE).

Escala de medición:

Cualitativa nominal.

Categoría:

0= No

1= Si

Tipo predominante de crisis

Definición conceptual.

Fenotipo de crisis más frecuente de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE).

Definición operacional:

Tipo de crisis más frecuente de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE).

Parámetro de medición:

Identificación del tipo de crisis más frecuente de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE).

Escala de medición:

Cualitativa nominal.

Categoría:

0= Sin crisis

1= crisis parciales complejas

2=crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas

3=crisis parciales simples, Crisis parciales secundarias generalizadas, Crisis de ausencia, Crisis mioclónicas, Crisis tónicas, Crisis atónicas.

Frecuencia de crisis prequirúrgicas

Definición conceptual.

Cantidad de crisis mensuales que cumplan con el fenotipo de crisis de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) antes de la cirugía.

Definición operacional:

Número de crisis mensuales de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) antes de la cirugía.

Parámetro de medición:

Identificación del número de crisis mensuales de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) que ocurrieron antes de la cirugía.

Escala de medición:

Cualitativa ordinal.

Categoría:

0=0-12

1= 13 o más

Concordancia de la zona epileptogénica con la zona irritativa prequirúrgica.

Definición conceptual.

Concordancia del resultado quirúrgico de control de crisis con la actividad epileptogénica interictal prequirúrgica.

Definición operacional:

Concordancia anatómica del resultado quirúrgico de control de crisis con la actividad epileptogénica interictal evidenciada y localizada por electroencefalografía antes de la cirugía.

Parámetro de medición:

Identificación de la localización electroencefalográfica prequirúrgica en el hemisferio del área de resección y/o desconexión quirúrgica.

Escala de medición:

Cualitativa nominal.

Categoría:

0= No lateralizadora

1= Izquierda o derecha

2= Bilateral

3= Bilateral predominantemente izquierda y bilateral predominantemente derecha.

Videoelectroencefalograma prequirúrgico

Definición conceptual.

Presencia de crisis convulsivas que permitan identificar la zona de inicio ictal en los pacientes operados

Definición operacional:

Presencia de crisis convulsivas que permitan identificar la zona de inicio ictal en los pacientes operados

Parámetro de medición:

Actividad epileptogénica identificada por grafoelementos epileptiformes en el trazo videoelectroencefalográfico

Escala de medición:

Cualitativa nominal.

Categoría:

0= Interictal

1= ictal

DEPENDIENTE

Recurrencia de crisis postquirúrgicas

Definición conceptual.

Presencia de crisis diurnas o más de dos crisis nocturnas posteriores a la cirugía. La ausencia de crisis postquirúrgicas (Engel I) o presencia de crisis no incapacitantes como auras o escasas crisis nocturnas (Engel II) como traducción de control adecuado de crisis.

Definición operacional:

Determinación de la presencia de crisis diurnas o presencia de más de dos crisis nocturnas mensuales después de una cirugía de epilepsia (Engel III y IV). Las auras no están consideradas como crisis. Estos son pacientes Engel I y II. Los pacientes con Engel I y II son considerados como con control adecuado de crisis. Si los pacientes tienen más de dos crisis nocturnas mensuales o crisis diurnas, son considerados como con control inadecuado (Engel III y IV).

Parámetro de medición:

Aplicación de definición operacional (Escala de Engel) por un neurólogo o neurocirujano.

Escala de medición:

Escala de Engel de crisis postquirúrgica.

Categoría:

0= control adecuado (Éxito o ausencia de recurrencia de crisis)

1= control inadecuado (Fracaso o presencia de recurrencia de crisis)

PACIENTES Y MÉTODOS

La información fue obtenida a partir de una base de datos de pacientes provenientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con EMLT refractaria al tratamiento sometidos a Cirugía de Epilepsia, previa aceptación y firma de consentimiento informado a partir de marzo del 2007. Los datos fueron incluidos prospectivamente. La medición de presencia o ausencia de la variable dependiente *crisis recurrentes postquirúrgicas* fue reportada en el momento de ocurrencia, por lo cual se trataron de dos mediciones (estudio longitudinal). Fueron tomadas en cuenta las variables más representativas (clínicas, semiológicas y neurofisiológicas) empleadas en la literatura mundial: edad, sexo, duración de epilepsia, número de crisis prequirúrgicas, lateralidad o dominancia hemisférica, antecedente de trauma craneoencefálico, crisis febriles, neuroinfección, hipoxia neonatal, primer tipo de crisis, presencia de crisis tónico-clónicas generalizadas, historia previa de estado epiléptico, tipo predominante de crisis, frecuencia de crisis prequirúrgicas, corroboración de la ZE prequirúrgica por la zona irritativa en el EEG; y se añadió la realización de videoEEG prequirúrgico dado que en nuestro medio no todos los pacientes son sometidos a este estudio neurofisiológico.

Cada candidato a Cirugía fue sometido a un proceso de selección estandarizado que determina los riesgos-beneficios que el procedimiento tiene sobre cada paciente en particular, los cuales son expuestos y confrontados para la firma de una carta de consentimiento informado prequirúrgico; todo esto dentro de lo protocolizado para cualquier procedimiento neuroquirúrgico, lo cual es independiente del estudio de investigación propuesto. Son tomados en cuenta los pacientes con MTLE. Una vez identificados los pacientes, se solicita consentimiento para el uso de la información con los fines específicos del presente estudio (carta de consentimiento informado para el protocolo de investigación).

Proceso Operativo Estándar en Paciente candidato a Cirugía de Epilepsia

El paciente que llegó por primera vez o de manera subsecuente con diagnóstico de Epilepsia de Lóbulo Temporal refractaria al tratamiento es evaluado en la Clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía .

Se realizó una evaluación clínica estandarizada acerca de su enfermedad, tratamiento previo y condición actual. Se corroboró que cumplieran los criterios establecidos para farmacorresistencia por la ILAE o Liga Internacional contra la Epilepsia por sus siglas en inglés (Kwan,2010). Se solicitan estudios de laboratorio complementarios: niveles séricos actualizados del fármaco antiepiléptico empleado.

Una vez identificado como paciente epiléptico farmacorresistente, se inicia protocolo de estudio para evaluar si se trata de un candidato a Cirugía de Epilepsia. Se realizaron estudios neurofisiológicos no invasivos o invasivos, de imagen, neuropsicológicos, según el caso y se reevalúa su condición por parte de un Comité Multidisciplinario de Cirugía de Epilepsia *ad hoc* . De ser un candidato adecuado para el procedimiento el paciente y su familia fueran informados de los riesgos y beneficios del procedimiento en particular. De ser aceptado el procedimiento, se procedió a la firma de una carta de consentimiento informado independiente para la cirugía y otro para el protocolo.

Se llevó a cabo el procedimiento quirúrgico resectivo estándar por parte del Departamento de Cirugía de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Procedimiento Quirúrgico (Estándar y sin variaciones en el resultado)

En todos los casos es realizada una lobectomía temporal anterior modificada según Falconer con una excisión *en bloc* de estructuras neocorticales seguida de la resección microquirúrgica de la amígdala y la excisión *en bloc* de la formación hipocampal y del giro parahipocampal, extendiéndose posteriormente hasta el dorso del tallo encefálico (aprox 6 cms por detrás de la punta del polo temporal anterior). La extensión de la resección neocortical dependió del lado del procedimiento: la lobectomía del hemisferio no dominante incluye la excisión de 4-5cms del giro temporal superior. El giro temporal medio y el giro temporal inferior son resecados hasta la vena inferior anastomótica de Labbé (aprox 5-6 cms del polo temporal anterior). En el hemisferio dominante, el giro temporal superior se deja intacto, mientras que el giro temporal medio es resecado hasta la vena de Labbé (que representa aprox 4-5cms a partir del polo temporal anterior). El giro temporal inferior es también resecado hasta la vena de Labbé (aprox 4.5-6 cms a partir del polo temporal anterior). Fueron realizadas modificaciones a la técnica estándar, según el caso: la resección del hipocampo y amígdala a través del giro temporal inferior (T3); la inclusión de la resección de una lesión (displasia cortical) asociada; o desconexión del hipocampo y amígdala con resección del parahipocampo circundante que no implican cambio en el objetivo de resección final del protocolo.

PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

La información obtenida fue recolectada en una hoja de Excel y posteriormente la información fue exportada al programa estadístico Stata versión 14.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se propuso y realizó:

Análisis univariado

Para obtener promedios y desviaciones estándar (DE) para las variables continuas frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

Análisis bivariado

Se realizó un análisis bivariado entre las variables de interés (sexo, lateralidad, crisis febriles, trauma craneoencefálico (TCE), neuroinfección, hipoxia neonatal, primer tipo de crisis, CTCG previas, estado epiléptico prequirúrgico, tipo predominante de crisis, frecuencia de crisis prequirúrgica, concordancia prequirúrgica EEG (interictal), videoEEG prequirúrgico y tipo de resección) utilizando pruebas de Xi cuadrada y también la prueba exacta de Fisher.

Se realizaron pruebas de t de Student o U Mann-Whitney para las variables (edad, tiempo de duración de la epilepsia, número de crisis CTG prequirúrgicas y frecuencia crisis posquirúrgicas).

Análisis multivariado

Se estudió la posible asociación entre la variable dependiente recurrencia postquirúrgica controlando el modelo por las variables que en análisis bivariado resultaran significativas, a saber: edad, sexo, duración de la epilepsia, primer tipo de crisis tónico clónica generalizada, número de crisis tónico clónicas generalizadas prequirúrgicas y estado epiléptico prequirúrgico; controlando el análisis por posibles variables confusoras o modificadoras.

Las pruebas se consideran estadísticamente significativas con un valor de $p < 0.05$. Se propuso el programa estadístico Stata versión 14, para el análisis estadístico de los datos.

Para construir los modelos de regresión logística se realizó la posible asociación entre la variable dependiente y las variables independientes para tener una primera aproximación a la estimación de la medida de asociación (razón de momios), clasificando a las variables según el valor de esta medida y de su significancia estadística en el contraste de hipótesis de Xi cuadrada.

Criterios para seleccionar aquellas variables a introducir en el Modelo

Se propuso:

- Introducir en el modelo aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas en las comparaciones bivariadas realizadas previamente y aquellas en que el valor de p sea menor a 0.25.
- Considerar la conveniencia de incluir en el modelo aquellas variables que consideramos especialmente importantes, como por ejemplo la edad o el género, si sospechamos que a pesar de no haber resultado estadísticamente significativas, podrían modificar o confundir los resultados.
- Considerar otras variables de las que hayamos tenido conocimiento de su influencia a través de estudios previos, de darse el caso.

Selección de las variables en el modelo saturado:

Se propuso la técnica de introducir todas las variables (Enter): En esta técnica de selección de variables para construir el modelo de regresión, produce que el proceso de selección de las variables sea manual, partiendo de un modelo inicial, en el que se obliga a que entren todas las variables seleccionadas, se va evaluando qué variable es la que menos participa en él y se elimina, volviendo a construir un nuevo modelo de regresión aplicando la misma técnica, pero excluyendo la variable seleccionada y aplicando el mismo proceso de selección. Este proceso se repite reiteradamente hasta que se considere que el modelo obtenido es el que mejor se ajusta a las condiciones que se requieren.

Pruebas de diagnóstico del modelo de regresión logística.

Se probaron los modelos con pruebas de bondad de ajuste (Hosmer-Lemeshow), un Test de bondad de ajuste lo que hace es comprobar si el modelo propuesto puede explicar lo que se observa. La hipótesis nula (H_0) del test de Hosmer-Lemeshow es que no hay diferencias entre los valores observados y los valores pronosticados (el rechazo este test indicaría que el modelo no está bien ajustado).

RESULTADOS

Descripción de la población estudiada

El total de los pacientes incluidos en el estudio fueron 313; el Grupo Éxito fue de 277 sujetos y el Grupo Fracaso fue de 36 sujetos. El promedio de edad fue 33.8 (\pm 11.6), por sexo 46.0% (144) fueron mujeres y 54.0% (169) fueron hombres. El promedio de duración de la epilepsia fue de 15.9 (\pm 12.8) años. El 14.4% (45) presentó crisis febriles, 24.0% (75) presentó trauma craneoencefálico (TCE), 3.5% (11) neuroinfección, 13.4% (42) hipoxia neonatal y el 37.4% (117) presentó crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG).

Por tipo predominante de crisis, la población se distribuyó de la siguiente manera: 50.8% (159) CPC, 12.8% (40) CTCG, 27.5% (86) crisis de ausencia atípica, mioclónicas, tónicas, atónicas y crisis parciales secundarias generalizadas y 8.9% (28) no presentó crisis. Solo al 36.4% (114) se le realizó video prequirúrgico. El porcentaje de éxito y fracaso fue: Éxito n=277 (88.5%) y Fracaso n=36 (11.5%).

Análisis bivariado entre grupos de Éxito y Fracaso. *Resumen de las tablas 1-16 de análisis bivariado de cada variable.* *Ver Anexo 1*

	Éxito (n=277)	Fracaso (n=36)	p
	Promedio (D.E)	Promedio (D.E)	
Edad	34.3 (11.7)	30.2 (10.3)	0.040
Sexo n (%)			
Mujer	128 (46.2)	16 (44.4)	0.842
Hombre	149 (53.8)	20 (55.6)	
Duración de la epilepsia n (%)			
0-19 años	168 (60.6)	13 (36.1)	0.005
20 o más años	109 (39.4)	23 (63.9)	

Número de crisis CTG prequirúrgicas <i>n</i> (%)			
0-9	231 (83.4)	17 (47.2)	<0.001
10 o más	46 (16.6)	19 (52.8)	
Lateralidad <i>n</i> (%)			
No	271 (97.8)	35 (97.2)	0.579
Si	6 (2.2)	1 (2.8)	
Crisis febriles <i>n</i> (%)			
No	233 (84.1)	35 (97.2)	0.021
Si	44 (15.9)	1 (2.8)	
Trauma craneocefálico <i>n</i> (%)			
No	213 (76.9)	25 (69.4)	0.324
Si	64 (23.1)	11 (30.6)	
Neuroinfección <i>n</i> (%)			
No	268 (96.7)	34 (94.4)	0.367
Si	9 (3.3)	2 (5.6)	
Hipoxia neonatal <i>n</i> (%)			
No	242 (87.4)	29 (80.6)	0.260
Si	35 (12.6)	7 (19.4)	
Primer tipo de crisis <i>n</i> (%)			
CPS (crisis parciales simples), CPC (crisis parciales complejas), Crisis parciales secundariamente generalizadas.	177 (63.9)	16 (44.4)	0.024
CTCG (crisis tónico clónicas generalizadas).	100 (36.1)	20 (55.6)	
<hr/>			
CTCG previas <i>n</i> (%)			
No	134 (48.4)	13 (36.1)	0.165
Si	143 (51.6)	23 (63.9)	

Status epiléptico pre-quirúrgico n (%)			
No	257 (92.8)	26 (72.2)	<0.001
Si	20 (7.2)	10 (27.8)	
Tipo predominante de crisis n (%)			
Sin crisis	26 (9.4)	2 (5.6)	0.243
CPC	145 (52.4)	14 (38.9)	
CTCG	33 (11.9)	7 (19.4)	
CPS, Crisis parciales secundarias generalizadas, Crisis de ausencia, Crisis mioclónicas, Crisis tónicas, Crisis atónicas.	73 (26.3)	13 (36.1)	
Frecuencia de crisis pre-quirúrgica (mes) n (%)			
0-12	208 (75.1)	20 (55.6)	0.013
13 o más	69 (24.9)	16 (44.4)	
Status epiléptico post-quirúrgico n (%)			
No	274 (98.9)	32 (88.9)	0.004
Si	3 (1.1)	4 (11.1)	

Analisis multivariado

Tabla 17. Modelo de regresión logística con OR crudos y ajustados para la variable dependiente éxito/fracaso y las variables independientes edad, sexo, duración de la epilepsia, primer tipo de crisis, número de crisis CTCG preqx y Estado epiléptico preqx (n=313 pacientes).

	OR Crudo (IC 95%)^a	p	OR Ajustado (IC 95%)^b	p
Edad	0.96 (0.93 – 0.99)	0.046	0.95 (0.90 – 0.99)	0.026
Sexo	1.07 (0.53 – 2.15)	0.842	0.84 (0.39 – 1.81)	0.664
Duración de la epilepsia	2.72 (1.32 – 5.61)	0.006	3.03 (1.24 – 7.38)	0.015
Primer tipo de crisis TCG	2.21 (1.09 – 4.46)	0.027	1.22 (0.54 – 2.77)	0.628
Número de crisis TCG preqx	5.61 (2.71 – 11.6)	<0.001	4.09 (1.79 – 9.33)	0.001

Estado epiléptico preqx	4.94 (2.09 – 11.7)	<0.001	2.72 (1.01 – 7.35)	0.047
-------------------------	--------------------	--------	--------------------	-------

^a Regresión logística OR crudos para Éxito y fracaso ^b OR ajustada por edad, sexo, duración de la epilepsia, primer tipo de crisis, número de crisis TCG preqx y Estado epiléptico preqx.

Referencia: Edad (continua), sexo (mujer), duración de la epilepsia (<20 años), primer tipo de crisis (CPS, CPC, CPSG), número de crisis TCG preqx (≤9 crisis), Estado epiléptico preqx (No).

Log likelihood = -92.558513, p<0001, **Hosmer-Lemeshow test p= 0.1450**

En el modelo de regresión que se presenta en la tabla 18, se puede observar que las variables: edad (OR=0.95; p=0.026), duración de la epilepsia (OR=3.04; p=0.015), Número de crisis TCG pre-qx (OR=4.09; p=0.001) y estado epiléptico preqx (OR=2.72; p=0.047) fueron significativas en el modelo de regresión logística.

Por lo que los pacientes con una duración ≥20 años de epilepsia tienen mayor probabilidad de fracaso en comparación con los pacientes con una duración de la epilepsia <20 años. Asimismo, los pacientes con mayor número de crisis TCG preqx (≥10 crisis), tienen mayor probabilidad de fracaso en comparación con los de menor número de crisis TCG. De igual manera, los pacientes que presentan estado epiléptico prequirúrgico tienen mayor probabilidad de presentar fracaso en comparación con los que no lo presentan.

Análisis del Grupo Fracaso

Una vez obtenidos los resultados anteriormente anotados, se procedió a realizar el mismo estudio comparativo bivariado de cada una de las variables del Grupo Fracaso, obteniendo una diferencia significativa solamente en las variables *duración de la epilepsia* y *número de crisis TCG prequirúrgicas*. A continuación presentamos los cuadros de las 3 variables (duración de epilepsia, número de crisis TCG y estado epiléptico prequirúrgico) significativas del modelo de regresión que incluyó a toda la población. El resto de las variables no presentaron diferencia significativa alguna.

Tabla 18. Análisis bivariado entre el *tiempo de duración de la epilepsia* (años) y la variable dependiente crisis posquirúrgicas a su vez subdividida en dos grupos (<12 meses/ ≥12 meses) en pacientes con recurrencia de crisis (*Grupo Fracaso*).

Crisis posquirúrgicas			
Duración de la epilepsia	< 12 meses n (%)	≥ 12 meses n (%)	p
0-19 años	3 (17.6)	10 (52.6)	0.032
20 o más años	14 (82.4)	9 (47.4)	
Total	17 (100.0)	19 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 18 se puede apreciar que el tiempo de duración de la epilepsia (20 años o más) fue menor para el grupo de ≥ 12 meses (47.4%) en comparación con el grupo menor a 12 meses (82.4%), por lo que se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Fisher; $p=0.032$).

Tabla 19. Análisis bivariado entre el número de crisis CTG prequirúrgicas y la variable dependiente crisis posquirúrgicas a su vez subdividida en dos grupos (<12 meses/ ≥ 12 meses) en pacientes con recurrencia de crisis (*Grupo Fracaso*).

Crisis posquirúrgicas			
Número de crisis CTG prequirúrgicas	< 12 meses n (%)	≥ 12 meses n (%)	<i>p</i>
0-9	5 (29.4)	12 (63.2)	0.045
10 o más	12 (70.6)	7 (36.8)	
Total	17 (100.0)	19 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 19 se puede observar que el porcentaje en el número de crisis CTG prequirúrgicas (0-9 crisis) es mayor para el grupo de ≥ 12 meses comparado con el menor a 12 meses (63.2% vs 29.4%), por lo que se encontraron diferencias significativas (Fisher; $p=0.045$).

Tabla 20. Análisis bivariado entre el estado epiléptico prequirúrgico y la variable dependiente crisis posquirúrgicas a su vez subdividida en dos grupos (<12 meses/ ≥ 12 meses) en pacientes con recurrencia de crisis (*Grupo Fracaso*).

Crisis posquirúrgicas			
Estado epiléptico prequirúrgico	< 12 meses n (%)	≥ 12 meses n (%)	<i>p</i>
No	11 (64.7)	15 (78.9)	0.281
Si	6 (35.3)	4 (21.1)	

Total	17 (100.0)	19 (100.0)	
--------------	------------	------------	--

Interpretación: En la tabla 20 se aprecia que el estado epiléptico prequirúrgico estuvo presente solo en 21.1% de los pacientes con crisis post-quirúrgicas ≥ 12 meses, por lo que no se encontraron diferencias significativas (Fisher; $p=0.281$).

Debido al hecho de que el Grupo Fracaso representa un número menor de individuos ($n=36$) respecto de la población total estudiada ($n= 313$) no fue posible llevar a cabo un análisis multivariado de dicha población.

DISCUSIÓN

El presente estudio está diseñado para responder a dos circunstancias específicas:
¿Existe asociación entre algún factor clínico, semiológico o neurofisiológico que nos permita identificar a los pacientes que van a presentar una *cirugía fallida* en obtener un adecuado control de crisis posterior a una lobectomía temporal como tratamiento de epilepsia mesial de lóbulo temporal? En caso de existir, el identificarlas puede orientar si dicho(s) factor(es) está asociado a la causa de la *cirugía fallida*.

La segunda interrogante es el desenlace racional de la primera: En caso de existir dicho(s) factor(es), ¿Ocurre antes o después del límite temporal -12 meses- empleado para reportar recurrencia en la literatura? Si se trata de factores diferentes en ambos cortes de tiempo, esto pudiera sugerir causas diferentes de recurrencia (punto a favor de la necesidad de clasificar a las recurrencias por su causa y no por su temporalidad). Si se trata de factores similares, el hecho de que se trate de un mismo evento observado en tiempos diferentes haría que la diferenciación en recurrencia temprana o tardía no tenga motivo alguno de ser considerada pues no tendría implicaciones pronósticas.

Respecto al primer enfoque, de estudiar asociación con el fracaso quirúrgico; en nuestra Población (n=313) no encontramos asociación entre el sexo, lateralidad o dominancia hemisférica, traumatismo craneoencefálico, neuroinfección, hipoxia neonatal, algún tipo predominante de crisis, la concordancia de la zona epileptogénica con la zona irritativa a partir del EEG y la realización de videoEEG con el fracaso quirúrgico para el control de crisis en Epilepsia mesial de lóbulo temporal.

La mayoría de los estudios publicados se enfocan en la descripción de la causa o en la temporalidad de la aparición de la misma. Usualmente son estudios comparativos con un análisis univariado o bivariado, con muestras poco uniformes (Vale, 2012). Esto condiciona un inconveniente indiscutible para encontrar asociación.

Al comparar el *promedio de edad* del Grupo de Éxito (n=277) y Grupo de Fracaso (n=36), encontramos diferencias estadísticamente significativas que demostraron que el grupo de recurrencia tiene un promedio de edad menor. No obstante, cabe recalcar que no necesariamente debe ser interpretado como que una edad más temprana se asocia a

fracaso sino al hecho de que aquellos pacientes del grupo de fracaso a su vez tienen asociada una mayor duración de la enfermedad que aquellos del grupo de éxito.

La *presencia de crisis febriles* es un factor universalmente reconocido como asociado a tener una mayor probabilidad de presentar Epilepsia mesial de lóbulo temporal, en el contexto de un paciente con un síndrome “clásico”. En nuestra población, el control de crisis después de la cirugía se da precisamente en el grupo de pacientes con un mayor porcentaje de crisis febriles respecto al grupo de fracaso. De hecho, casi todos los pacientes del grupo de fracaso no presentaron el antecedente de crisis febriles. Esto estaría en relación precisamente a que el grupo de fracaso además de presentar una epilepsia de mayor tiempo de duración y con mayor tendencia a la presencia de crisis generalizadas se distingue del grupo de éxito quirúrgico al presentar un porcentaje mucho menor de crisis febriles.

El porcentaje de pacientes fue significativamente mayor en cuanto al *tiempo de duración de la epilepsia* del grupo de fracaso (recurrencia) respecto que al del grupo de éxito (control de crisis). Este resultado evidencia que a mayor tiempo de duración de la epilepsia, mayor probabilidad de fracaso quirúrgico. En nuestra población, la epilepsia con 20 años de evolución se asocia a fracaso en el control de crisis con cirugía.

Como comentamos previamente en los antecedentes de nuestro estudio, los reportes de la literatura en este sentido no han resultado uniformes ni consistentes. Ramos et al (Ramos, 2009) describieron un grupo de fracaso en el cual, a diferencia del nuestro, el tiempo de duración de la epilepsia no fue un factor de aparente relevancia. Claro está que el reporte de Ramos es un estudio retrospectivo de 105 pacientes. Dicho reporte no identifica factores asociados al fracaso, probablemente por la cantidad de la muestra así como el diseño y análisis del estudio. Por otro lado, estudios como los de Jeong et al, Janszky et al y Schwartz et al han encontrado influencia en la duración de la epilepsia con el control postoperatorio de crisis (Jeong, 2005; Janszky 2005; Schwartz, 2006). Este resultado no ha podido ser duplicado en estudios de similares características (Aull-Watschinger, 2008; Hardy, 2003; Kilpatrick, 1999).

Janzky publicó resultados a 2, 3 y 5 años posteriores a la cirugía que asignaron a la duración prequirúrgica de la epilepsia como el único predictor consistente en todos los cortes temporales como factor de fracaso en el control de crisis (Janzky, 2005). El estudio de Janszky propone también, como el nuestro, que la presencia de crisis secundariamente generalizadas están asociadas a mal control postoperatorio de crisis. Si bien no se especifica en dicho reporte si una o diez crisis representan el mismo riesgo de fracaso postquirúrgico, orienta de manera general. Jehi et al, Fong et al y Vale et al retomaron esta propuesta, con resultados positivos (Jehi, 2010; Fong, 2011; Vale 2012). En nuestro estudio, la *presencia de crisis generalizadas tónico-clónicas* están asociadas a mal control de crisis cuando se presentan por más de 10 ocasiones antes de la cirugía.

Al estudiar la asociación entre la primera crisis de cada paciente agrupando a aquellos que *debutaron con una crisis generalizada del tipo tónico-clónico* respecto a los demás fenotipos de crisis se encontró que el grupo de fracaso presentó un mayor porcentaje de pacientes con este fenotipo de crisis respecto a los otros. Debido a la reiterada presencia del fenotipo de crisis generalizadas tónico-clónicas en nuestro análisis del grupo de fracaso, llevamos a cabo una comparación bivariada entre la *simple presencia de crisis generalizadas tónico-clónicas* y el control de crisis postquirúrgico: si bien la presencia de crisis generalizadas tónico-clónicas fue mayor en el grupo de fracaso, la diferencia no fue significativa. Este resultado confirmaría el resultado previo de que son necesarias al menos 10 crisis con este fenotipo para tener un resultado negativo (fracaso) de la cirugía. Al parecer, la sola presencia de crisis generalizadas tónico-clónicas no es suficiente para identificar una epilepsia mesial temporal con un fenotipo espacio-temporal que condicione fracaso quirúrgico. Dicha epilepsia debe pasar un cierto **límite de magnitud**, que empezó a identificarse indirectamente de manera inicial con el presente estudio.

Hardy et al (Hardy, 2003) reportaron al estado epiléptico –otra de las variables significativas de nuestra muestra- como factor asociado a fracaso quirúrgico. Otros autores han coincidido con esta afirmación (Janszky, 2005; Cohen-Gadol, 2006), mientras que hay quienes simplemente no la han tomado en cuenta indicando que su presencia denota ausencia de epilepsia temporal, argumentando que se trata de un tipo de epilepsia multifocal aun no bien definida (Ramos, 2009) o extratemporal (Ryvlin & Kahane, 2005). No obstante, registros intraoperatorios invasivos han demostrado que no necesariamente es así y que incluso la epileptogénesis di novo es factible (Bulacio, 2012). Esta línea de investigación no ha sido desarrollada hasta el día de hoy.

Ciertamente la *magnitud del fenotipo de epilepsia* del grupo de fracaso es mayor puesto que en dicho grupo la *presencia de estado epiléptico* y la *frecuencia mensual de crisis prequirúrgicas* es mayor que en el grupo de éxito.

El análisis multivariado, el modelo de regresión logística reafirma lo mencionado en las variables *tiempo de duración de la epilepsia* mayor o igual a 20 años, *presencia de crisis generalizadas tónico-clónicas* mayor a 10 antes de la cirugía y la *presencia de estado epiléptico prequirúrgico* (Log likelihood = -92.558513, $p < 0.001$, Hosmer-Lemeshow test $p = 0.1450$)

La interpretación de los datos del Grupo Fracaso ($n = 36$) deben ser tomados con cautela ya que el número de pacientes de cada subgrupo (mayor o menor a 12 meses de la realización de la cirugía) no son lo suficientemente grandes para determinar una asociación. No obstante, dos de las tres variables consideradas significativas en el modelo multivariado (*tiempo de duración de la epilepsia* mayor o igual a 20 años, *presencia de crisis generalizadas tónico-clónicas* mayor a 10 antes de la cirugía) presentaron diferencias en el análisis bivariado del grupo de cirugía fallida, sugiriendo que los resultados de los pacientes con crisis recurrentes antes de los 12 meses se corresponden con el Grupo Fracaso de la población total y que el minoritario subgrupo de pacientes con cirugía fallida ocurrida después de 12 meses tiene diferencias con

dicho grupo. Este es un terreno que aún debe ser explorado ya que los datos deben tomarse con precaución dado el número de pacientes analizados, circunstancia esperable y que se corresponde con la tasa de fracaso reportada en la literatura mundial.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

No podemos distinguir el origen espacial o temporal del *Fenotipo de Fracaso* sugerido por los resultados del presente estudio. No obstante, el análisis bivariado de la población estudiada nos sugiere que se trata de una Epilepsia con *una magnitud mayor que la del fenotipo clásico* (que tiene un adecuado control de crisis posquirúrgicas). Esta afirmación deriva del hecho de que se identifica un grupo de pacientes con presencia de crisis generalizadas tónico-clónicas (cuyo número es menor a 10 eventos previos a la cirugía) dentro del grupo de éxito. Dicha epilepsia debe pasar un cierto *límite de magnitud*, que empezamos a identificar indirectamente con el presente estudio. Ciertamente la *magnitud del fenotipo de epilepsia* del grupo de fracaso es mayor puesto que en dicho grupo la *presencia de estado epiléptico* y la *frecuencia mensual de crisis prequirúrgicas* supera a la del grupo de éxito de acuerdo al análisis bivariado. El diseño no nos permite ir más allá de esta afirmación indirecta.

No sería adecuado generar conclusiones respecto al Grupo Fracaso por su escasa población. Los resultados preliminares apuntan a la realización de estudios multicéntricos que permitan discernir si realmente existen diferencias temporales dentro de este grupo que sugieran la presencia de una causa adicional de recurrencia tardía de crisis farmacorresistentes a la del *Fenotipo de Fracaso* concluido en el presente estudio.

CONCLUSIONES

En nuestra población, los datos del estudio arrojan resultados que asocian el fracaso de la cirugía resectiva para controlar crisis epilépticas a un fenotipo determinado de pacientes con Epilepsia mesial de lóbulo temporal;

Pacientes con

- 1) *Tiempo de duración de la epilepsia mayor o igual a 20 años*
- 2) *Presencia de crisis generalizadas tónico-clónicas mayor a 10 antes de la cirugía*
- 3) *Presencia de estado epiléptico prequirúrgico*

Estos marcadores, derivados de un modelo multivariado, nos sugieren que estamos frente a un *fenotipo de Epilepsia mesial de lóbulo temporal diferente ya sea en el ámbito espacial, temporal o ambos.*

Consideramos que la muestra y diseño de nuestro estudio nos permite concluir que en nuestra población estos 3 factores corresponden con el fracaso del control de crisis en cirugía de EMLT. No hemos encontrado un estudio que incluya reunidos a los 3. Esto puede deberse al hecho de las características de nuestra población, en la cual la brecha del tratamiento de la epilepsia es aún amplia.

Las perspectivas a desarrollar son muchas a partir de estos resultados. La descripción de este tipo de paciente es una ventana de oportunidad para profundizar en el tema e identificar el motivo del fracaso en el control postquirúrgico de las crisis tanto causal como temporal con nuevas líneas de investigación que eventualmente impacten en el tratamiento.

FENOTIPO DE FRACASO QUIRÚRGICO EN EMLT
1) <i>Tiempo de duración de la epilepsia mayor o igual a 20 años</i>
2) <i>Presencia de crisis generalizadas tónico-clónicas mayor a 10 antes de la cirugía</i>
3) <i>Presencia de estado epiléptico prequirúrgico</i>

BIBLIOGRAFÍA

Aull-Watschinger S, Patarraia E, Czech T, and Baumgartner C. Outcome predictors for surgical treatment of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Epilepsia (2008), 49(8):1308-1316.**

Berg AT, Walczak T, Hirsch LJ, Spencer SS. Multivariable prediction of seizure outcome one year after respective epilepsy surgery: development of a model with independent validation. **Epilepsy Res (1998) 29:185-194.**

Bonilha L, Kobayashi E, Mattos JP, Honorato DC, Li LM, Cendes F. Value of extent of hippocampal resection in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. **Arq Neuropsiquiatr (2004); 62: 15 - 20.**

Buckingham S, Chervoneva Y, Sharan A, Zangaladze A, Mintzer S, Christopher S, Evans J, Pequignot E and Sperling M. Latency to first seizure after temporal lobectomy predicts long-term outcome. **Epilepsia (2010) 51(10):1987-1993.**

Bulacio JC, Jehi L, Wong C, Gonzalez-Martinez J, Kotagal P, Nair D, Najm I, Bingaman W. Long-term seizure outcome after resective surgery in patients evaluated with intracranial electrodes. **Epilepsia(2012) 53(10):1722-1730.**

Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R, Haun D, Elger C. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. **J Neurosurg (2002) 97:1131-1141.**

Engel J Jr. Surgery for seizures. **New England J Med (1996) 334(10): 647-52.**

Englot DJ, Raygor KP, Molinaro AM, Garcia PA, Knowlton RC, Auguste KI, Chang EF. Factors associated with failed focal neocortical epilepsy surgery. **Neurosurgery (2014)75:648-656.**

Foldvary N, Nashold B, Mascha E, Thompson EA, Lee N, McNamara JO, Lewis DV, Luther JS, Friedman AH, Radtke RA. Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy. **Neurology (2000) 54:630-634.**

Fong J, Jehi L, Najm I, Prayson R, Busch R, and Bingaman W. Seizure outcome and its predictors after temporal lobe epilepsy surgery in patients with normal MRI. **Epilepsia**

(2011) 52(8):1393-1401.

González-Martínez JA, Srikijvilaikul T, Nair D, Bingaman WE. Long-term seizure outcome in reoperation after failure of epilepsy surgery. **Neurosurgery (2007) 60:873-880,**

Hardy SG, Miller JW, Holmes MD, Born DE, Ojemann GA, Dodrill CB: Factors predicting outcome of surgery for intractable epilepsy with pathologically verified mesial. **Epilepsia (2003) 44:565-568.**

Harroud A, Bouthillier A, Weil AG, Nguyen DK. Temporal Lobe Epilepsy Surgery failures: a review . **Epilepsy Res Treat. 2012;2012:201651. doi: 10.1155/2012/201651. Epub 2012 Apr 22**

Hennesy MJ, Elwes RD, Rabe-Hesketh S, Binnie CD, Polkey CE. Prognostic factors in the surgical treatment of medically intractable epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. **Acta Neurol Scand (2001) 103: 344-350.**

Janszky J, Pannek HW, Janszky I, Schulz R, Behne F, Hoppe M. Failed surgery for temporal lobe epilepsy: predictors of long-term seizure-free course. **Epilepsy Res (2005) 64:35-44.**

Jeha LE, Najm IM, Bingaman WE, Khandwala F, Widdess-Walsh P, Morris HH. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. **Neurology (2006) 66:1938-1940.**

Jehi LE, Silveira D, Bingaman W, Najm I. Temporal lobe epilepsy surgery failures: predictors of seizure recurrence, yield of reevaluation, and outcome following reoperation . **J Neurosurg (2010) 113:1186-1194.**

Jeong SW, Lee SK, Hong KS, Kim KK, Chung CK, Kim H. Prognostic Factors for the Surgery for Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Longitudinal Analysis. **Epilepsia (2005), 46(8):1273-1279.**

Jeong SW, Lee, SK, Kim KK, Kim TO. Prognostic factors in anterior temporal lobe resections for Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Multivariate analysis. **Epilepsia (1999)40(12):1735-1739.**

Kilpatrick C, Cook M, Matkovic Z, O'Brien T, Kaye A, Murphy M. Seizure frequency and duration of epilepsy are not risk factors for postoperative seizure outcome in patients with hippocampal sclerosis. **Epilepsia (1999) 40(7):899-903.**

Kuzniecky R, Ho SS, Martin R, Faught E, Morawetz R, Palmer C: Temporal lobe developmental malformations and hippocampal sclerosis: epilepsy surgical outcome. **Neurology (1999) 52:479-484.**

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg T, Brodie M, Hauser W, Mathern G, Moshé S, Perucca E,

Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. **Epilepsia (2010) 52(6): 1069-77**

McIntosh AM, Kalnins R, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. **Brain (2004)**, 127, 2018–2030

Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. **Epilepsia (2010) 51:883–90.**

Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, Cascino GD, Marsh WR, Cha RH, O'Brien PC. Prognostic implications of seizure recurrence in the first year after anterior temporal lobectomy. **Epilepsia (2003) 44:77–80.**

Ramos E, Benbadis S, Vale F. Failure of temporal lobe resection for epilepsy in patients with mesial temporal sclerosis: results and treatment options. **J Neurosurg (2009) 110:1127–1134.**

Ryvlin P and Kahane P. The hidden causes of surgery-resistant temporal lobe epilepsy: extratemporal or temporal plus? **Current Opinion in Neurology 2005, 18:125–127.**

Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of failures and the role of reoperation. **Acta Neurol Scand (2005) 111:126–133.**

Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, Olivier A, Quesney L. The running down phenomenon in temporal lobe epilepsy. **Brain (1996) 119:989–96.**

Salanova V, Markand O, Worth R. Longitudinal follow-up in 145 patients with Medically Refractory Temporal Lobe Epilepsy treated surgically between 1984 and 1995. **Epilepsia(1999) 40(10):14 17-1423.**

Schwartz TH, Jeha L, Tanner A, Bingaman W, Sperling MR. Late Seizures in Patients Initially Seizure Free after Epilepsy Surgery. **Epilepsia (2006) 47(3):567–573.**

Tellez-Zenteno JF, Moien-Afshari F, Hernández- Ronquillo L. Reasons for reoperation after epilepsy surgery: a review based on a complex clinical case with three operations. **Neuropsychiatric Disease and Treatment (2010):6 409–415**

Tonini C, Beghi E, Berg AT, Bogliun G, Giordano L, Newton RW: Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta- analysis. **Epilepsy Res (2004) 62:75–87.**

Uijl SG, Leijten F, Arends J, Parra J, van Huffelen A, Moons K. Prognosis after temporal lobe epilepsy surgery: The value of combining predictors. **Epilepsia (2008) 49(8):1317–1323.**

Vale F, Pollock G, Benbadis S. Failed epilepsy surgery for mesial temporal lobe sclerosis:

a review of the pathophysiology. **Neurosurg Focus 32 (3):E9, 2012.**

Wiebe S, Blume W, Girvin J, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. **NEJM (2001) 345(5): 311-318.**

Wieshmann UC, Larkin D, Varma T, Eldridge P. Predictors of outcome after temporal lobectomy for refractory temporal lobe epilepsy. **Acta Neurol Scand (2008) 118: 306-312.**

Wyler AR, Hermann BP, Somes G: Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. **Neurosurgery (1995)37:982-991.**

ANEXO 1

Tablas de análisis bivariado por variable estudiada.

Tabla 1. Comparación de promedios entre la **edad** y la variable dependiente éxito y fracaso después de la cirugía en pacientes de la cohorte estudiada.

	Éxito (n=277) Promedio (D.E)	Fracaso (n=36) Promedio (D.E)	p
Edad	34.3 (11.7)	30.2 (10.3)	0.040

Interpretación: En la tabla 1 se puede observar que el promedio de edad es menor para el grupo de fracaso, encontrando diferencias estadísticamente significativas (p=0.040).

Tabla 2. Análisis bivariado entre el **sexo** y la variable dependiente éxito y fracaso en pacientes.

Sexo	Éxito n (%)	Fracaso n (%)	p
-------------	------------------------	--------------------------	----------

Mujer	128 (46.2)	16 (44.4)	0.842
Hombre	149 (53.8)	20 (55.6)	
Total	277 (100.0)	36 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 2 se puede observar que el 55.6% de sujetos cuyas crisis recurrieron después de la cirugía fueron hombres en comparación con el 44.4% que fueron mujeres, no encontrándose diferencias significativas entre ellos ($p=0.842$).

Tabla 3. Análisis bivariado entre el *tiempo de duración de la epilepsia* (años) y la variable dependiente éxito y fracaso en pacientes.

Duración de la epilepsia	Éxito n (%)	Fracaso n (%)	p
0-19 años	168 (60.6)	13 (36.1)	0.005
20 o más años	109 (39.4)	23 (63.9)	
Total	277 (100.0)	36 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 3 se puede observar que el tiempo de duración de la epilepsia fue mayor para el grupo de fracaso (63.9%) en comparación con el grupo de éxito (39.4%), por lo que se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.005$).

Tabla 4. Comparación de promedios entre el *número de CCTG prequirúrgicas* y la variable dependiente éxito y fracaso en pacientes.

Número de CCTG pre-quirúrgicas	Éxito n (%)	Fracaso n (%)	p
0-9	231 (83.4)	17 (47.2)	<0.001

10 o más	46 (16.6)	19 (52.8)	
Total	277 (100.0)	36 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 4 se puede observar que el porcentaje en el número de CCTG pre-quirúrgicas (≥ 10) es mayor en el grupo de fracaso comparado con el grupo de éxito (16.6% vs 52.8%), por lo que se encontraron diferencias significativas ($p < 0.001$).

Tabla 5. Análisis bivariado entre la *lateralidad o dominancia hemisférica* y la variable dependiente éxito y fracaso en pacientes.

Lateralidad	Éxito n (%)	Fracaso n (%)	p
No	271 (97.8)	35 (97.2)	0.579
Si	6 (2.2)	1 (2.8)	
Total	277 (100.0)	36 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 5 se puede observar que la lateralidad pudo determinarse solo en 7 pacientes, por lo que no se encontraron diferencias significativas (Fisher; $p = 0.579$).

Tabla 6. Análisis bivariado entre la *presencia de crisis febriles* y la variable dependiente éxito y fracaso en pacientes.

Crisis febriles	Éxito n (%)	Fracaso n (%)	p
No	233 (84.1)	35 (97.2)	0.021

Si	44 (15.9)	1 (2.8)	
Total	277 (100.0)	36 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 6 se puede observar que el porcentaje de crisis febriles fue mayor en el grupo de éxito en comparación con el grupo de fracaso (15.9% vs 2.8%) respectivamente, encontrando diferencias significativas (Fisher; $p=0.021$).

Tabla 7. Análisis bivariado entre *traumatismo craneoencefálico* (TCE) y la variable dependiente éxito y fracaso en pacientes.

Trauma craneoencefálico	Éxito n (%)	Fracaso n (%)	p
No	213 (76.9)	25 (69.4)	0.324
Si	64 (23.1)	11 (30.6)	
Total	277 (100.0)	36 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 7 se puede observar que el porcentaje de TCE fue mayor en el grupo de fracaso en comparación con el grupo de éxito (30.6% vs 23.1%) respectivamente, no encontrando diferencias significativas ($p=0.324$).

Tabla 8. Análisis bivariado entre la presencia de *neuroinfección* y la variable dependiente éxito y fracaso en pacientes.

Neuroinfección	Éxito n (%)	Fracaso n (%)	p

No	268 (96.7)	34 (94.4)	0.367
Si	9 (3.3)	2 (5.6)	
Total	277 (100.0)	36 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 8 se observó que la ocurrencia de neuroinfección estuvo presente solo en 11 pacientes, por lo que no se encontraron diferencias significativas (Fisher; $p=0.367$).

Tabla 9. Análisis bivariado entre la presencia de *hipoxia neonatal* y la variable dependiente éxito y fracaso en pacientes.

Hipoxia neonatal	Éxito n (%)	Fracaso n (%)	p
No	242 (87.4)	29 (80.6)	0.260
Si	35 (12.6)	7 (19.4)	
Total	277 (100.0)	36 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 9 se observó que la presencia de hipoxia neonatal fue mayor en el grupo de fracaso en comparación con el grupo de éxito (19.4% vs 12.6%) respectivamente, pero aún así no se encontraron diferencias significativas ($p=0.260$).

Tabla 10. Análisis bivariado entre *primer tipo de crisis (crisis tónico clónica generalizada)* y la variable dependiente éxito y fracaso en pacientes.

Primer tipo de crisis	Éxito n (%)	Fracaso n (%)	p
CPS (crisis parciales simples), CPC (crisis parciales complejas), Crisis parciales	177 (63.9)	16 (44.4)	0.024

secundariamente generalizadas.			
CTCG (crisis tónico-clónicas generalizadas).	100 (36.1)	20 (55.6)	
Total	277 (100.0)	36 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 10 se observó que la presencia de CTCG fue mayor en el grupo de fracaso en comparación con el grupo de éxito (55.6% vs 36.1%) respectivamente, encontrándose diferencias significativas ($p=0.024$).

Tabla 11. Análisis bivariado entre la *presencia de CTCG* previas y la variable dependiente éxito y fracaso en pacientes.

CTCG previas	Éxito n (%)	Fracaso n (%)	p
No	134 (48.4)	13 (36.1)	0.165
Si	143 (51.6)	23 (63.9)	
Total	277 (100.0)	36 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 11 se observó que la presencia de CTCG previas fue mayor en el grupo de fracaso en comparación con el grupo de éxito (63.9% vs 51.6%) respectivamente, pero aun así no se encontraron diferencias significativas ($p=0.165$).

Tabla 12. Análisis bivariado entre el *estado epiléptico prequirúrgico* y la variable dependiente éxito y fracaso en pacientes.

--

Estado epiléptico pre-quirúrgico	Éxito n (%)	Fracaso n (%)	p
No	257 (92.8)	26 (72.2)	<0.001
Si	20 (7.2)	10 (27.8)	
Total	277 (100.0)	36 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 12 se observó que el estado epiléptico prequirúrgico fue mayor en el grupo de fracaso y menor en el grupo de éxito (27.8% vs 7.2%) respectivamente, por lo que se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Tabla 13. Análisis bivariado entre el *tipo predominante de crisis* y la variable dependiente éxito y fracaso en pacientes.

Tipo predominante de crisis	Éxito n (%)	Fracaso n (%)	p
Sin crisis	26 (9.4)	2 (5.6)	0.243
CPC	145 (52.4)	14 (38.9)	
CTCG	33 (11.9)	7 (19.4)	
CPS, Crisis parciales secundarias generalizadas, Crisis de ausencia, Crisis mioclónicas, Crisis tónicas, Crisis atónicas.	73 (26.3)	13 (36.1)	
Total	277 (100.0)	36 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 13 se observó que el tipo predominante de crisis CPC fue mayor en el grupo de éxito con un 52.4% en comparación con 38.9% en el grupo de fracaso, por lo que no se encontraron diferencias significativas ($p = 0.243$).

Tabla 14. Análisis bivariado entre la *frecuencia de crisis prequirúrgicas* (mes) y la variable dependiente éxito y fracaso en pacientes.

Frecuencia de crisis prequirúrgicas (mes)	Éxito n (%)	Fracaso n (%)	p
0-12	208 (75.1)	20 (55.6)	0.013
13 o más	69 (24.9)	16 (44.4)	
Total	277 (100.0)	36 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 14 se observó que una frecuencia de crisis mayor a 13 por mes fue mayor en el grupo de fracaso, encontrándose diferencias significativas ($p=0.013$).

Tabla 15. Análisis bivariado entre la *concordancia de la ZE predicha a partir de la zona irritativa (EEG prequirúrgica)* y la variable dependiente éxito y fracaso en pacientes.

Concordancia de la ZE predicha a partir del EEG	Éxito n (%)	Fracaso n (%)	p
No lateralizadora	19 (7.9)	1 (3.1)	0.617
Izquierda o derecha	190 (79.2)	25 (78.2)	
Bilateral	11 (4.6)	2 (6.2)	
Bilateral predominantemente izquierda y bilateral predominantemente derecha	20 (8.3)	4 (12.5)	
Total	240 (100.0)	32 (100.0)	

Nota: a 41 pacientes no se les realizó el estudio

Interpretación: En la siguiente tabla se observó que la zona irritativa más frecuente fue derecha o izquierda, sin encontrar diferencias significativas (Fisher; $p=0.617$).

Tabla 16. Análisis bivariado entre la *realización de videoEEG pre-quirúrgico* y la variable dependiente éxito y fracaso en pacientes.

video EEG pre-quirúrgico	Éxito n (%)	Fracaso n (%)	p
No	39 (27.1)	4 (30.8)	0.499
Si	105 (72.9)	9 (69.2)	
Total	144 (100.0)	13 (100.0)	

Nota: Solo a 157 pacientes se les realizo el estudio.

Interpretación: En la siguiente tabla se observó que en ambos grupos la realización de videoEEG fue similar, sin encontrar diferencias significativas.

Analisis multivariado

Tabla 17. Modelo de regresión logística con OR crudos y ajustados para la variable dependiente éxito/fracaso y las variables independientes edad, sexo, duración de la epilepsia, primer tipo de crisis, número de crisis CTCG preqx y Estado epiléptico preqx (n=313 pacientes).

	OR Crudo (IC 95%) ^a	p	OR Ajustado (IC 95%) ^b	p
Edad	0.96 (0.93 – 0.99)	0.046	0.95 (0.90 – 0.99)	0.026
Sexo	1.07 (0.53 – 2.15)	0.842	0.84 (0.39 – 1.81)	0.664
Duración de la epilepsia	2.72 (1.32 – 5.61)	0.006	3.03 (1.24 – 7.38)	0.015
Primer tipo de crisis TCG	2.21 (1.09 – 4.46)	0.027	1.22 (0.54 – 2.77)	0.628
Número de crisis TCG preqx	5.61 (2.71 – 11.6)	<0.001	4.09 (1.79 – 9.33)	0.001
Estado epiléptico preqx	4.94 (2.09 – 11.7)	<0.001	2.72 (1.01 – 7.35)	0.047

^aRegresión logística OR crudos para Éxito y fracaso ^bOR ajustada por edad, sexo, duración de la epilepsia, primer tipo de crisis, número de crisis TCG preqx y Estado epiléptico preqx.

Referencia: Edad (continua), sexo (mujer), duración de la epilepsia (<20 años), primer tipo de crisis (CPS, CPC, CPSG), número de crisis TCG preqx (≤9 crisis), Estado epiléptico preqx (No).

Log likelihood = -92.558513, p<0001, **Hosmer-Lemeshow test p= 0.1450**

Tabla 18. Análisis bivariado entre el *tiempo de duración de la epilepsia* (años) y la variable dependiente crisis posquirúrgicas a su vez subdividida en dos grupos (<12 meses/ ≥12 meses) en pacientes con recurrencia de crisis (*Grupo Fracaso*).

Crisis posquirúrgicas			
Duración de la epilepsia	< 12 meses n (%)	≥ 12 meses n (%)	p
0-19 años	3 (17.6)	10 (52.6)	0.032
20 o más años	14 (82.4)	9 (47.4)	
Total	17 (100.0)	19 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 19 se puede apreciar que el tiempo de duración de la epilepsia (20 años o más) fue menor para el grupo de ≥12 meses (47.4%) en comparación con el grupo menor a 12 meses (82.4%), por lo que se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Fisher; p=0.032).

Tabla 19. Análisis bivariado entre el número de crisis CTG prequirúrgicas y la variable dependiente crisis posquirúrgicas a su vez subdividida en dos grupos (<12 meses/ ≥12 meses) en pacientes con recurrencia de crisis (*Grupo Fracaso*).

Crisis posquirúrgicas			
Número de crisis CTG pre-quirúrgicas	< 12 meses n (%)	≥12 meses n (%)	p
0-9	5 (29.4)	12 (63.2)	0.045
10 o más	12 (70.6)	7 (36.8)	
Total	17 (100.0)	19 (100.0)	

Interpretación: En la tabla 20 se puede observar que el porcentaje en el número de crisis CTG prequirúrgicas (0-9 crisis) es mayor para el grupo de ≥12 meses comparado con el menor a 12 meses (63.2% vs 29.4%), por lo que se encontraron diferencias significativas (Fisher; p=0.045).

Tabla 20. Análisis bivariado entre el estado epiléptico prequirúrgico y la variable dependiente crisis posquirúrgicas a su vez subdividida en dos grupos (<12 meses/ ≥12 meses) en pacientes con recurrencia de crisis (*Grupo Fracaso*).

Crisis posquirúrgicas				
Estado epiléptico prequirúrgico	< 12 meses n (%)	≥12 meses n (%)	p	
No	11 (64.7)	15 (78.9)	0.281	
Si	6 (35.3)	4 (21.1)		
Total	17 (100.0)	19 (100.0)		

Interpretación: En la tabla 21 se aprecia que el estado epiléptico prequirúrgico estuvo presente solo en 21.1% de los pacientes con crisis post-quirurgicas ≥12 meses, por lo que no se encontraron diferencias significativas (Fisher; p=0.281).

Debido al hecho de que el Grupo Fracaso representa un número menor de individuos (n=36) respecto de la población total estudiada (n= 313) no fue posible llevar a cabo un análisis multivariado de dicha población.

ANEXO 2

Carta de consentimiento informado.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: “ESTUDIO DE MARCADORES ASOCIADOS A LA FARMACORESISTENCIA EN PACIENTES ADULTOS MEXICANOS CON EPILEPSIA MESIAL DE LÓBULO TEMPORAL DE DIFÍCIL CONTROL EN UN CENTRO DE REFERENCIA DE TERCER NIVEL”

PARA LOS PACIENTES INVITADOS A PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION:

PROPÓSITO

Se le pide que participe en este protocolo de investigación debido a que su médico le ha diagnosticado un tipo de epilepsia que no puede controlarse con medicamentos, lo cual ocurre en uno de cada tres pacientes con epilepsia. Como le ha sido informado por sus médicos tratantes, se le ha solicitado su consentimiento por parte del hospital para ser realizada una cirugía como parte del tratamiento más recomendable que existe en la actualidad para manejar este tipo de epilepsia. El consentimiento de la cirugía que sus médicos le solicitan no tiene ninguna relación con éste ni con ningún otro estudio de investigación y es independiente del mismo. Puede Ud consentir o no consentir ser operado para el tratamiento de su enfermedad y decidir no participar en el presente estudio. Su decisión de participar o no participar en el estudio no tiene ninguna relación con el tratamiento que ha recibido, recibe o recibirá por parte de sus médicos tratantes, incluida la cirugía.

Se le solicita su autorización para la obtención de datos característicos de las manifestaciones clínicas de su enfermedad así como de sus estudios de electroencefalografía con y sin video.

PROCEDIMIENTOS

En caso de así Ud consentirlo, serán evaluadas las manifestaciones y estudios de su enfermedad para confirmar que se trata del tipo de epilepsia estudiada que no puede ser tratada con medicamentos y del resultado de su cirugía. Los datos que serán empleados con fines de estudio. No será necesaria ninguna comparecencia ni actividad adicional.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Los riesgos que puede presentar al aceptar participar son nulos, **no tienen relación alguna con el procedimiento quirúrgico**. Los riesgos de la cirugía han sido ampliamente explicados en la solicitud de consentimiento quirúrgico y hacemos énfasis en considerarlos.

POSIBLES BENEFICIOS

No encontrará beneficios directos e inmediatos como paciente. El estudio proveerá de información valiosa que puede ser utilizada para aumentar el conocimiento sobre aspectos de la enfermedad que puedan proporcionar futuras aplicaciones para su tratamiento. No se entregarán resultados de las pruebas o mediciones aplicadas ya que no impactan en el tratamiento o manejo actual de su enfermedad como paciente.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo atención médica, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica propuestos. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con la institución y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe en la actualidad.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre y teléfono) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que la información de las características de su enfermedad así como los resultados de sus pruebas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio; sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación, a menos que usted así lo desee. Sólo se proporcionará esa información si fuera necesario para proteger sus derechos, o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos. La información utilizada en este protocolo no será empleada para ningún otro tipo de estudio, relacionados o no con el tema.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse con el Dr Bayron Alexander Sandoval Bonilla, al teléfono celular 55 23969223 en cualquier horario así como con el Comité de Bioética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez al teléfono 5606 3822 extensión 5027.

Nombre del paciente y firma (huella)

Nombre y firma del encargado de obtener el consentimiento

Nombre y dirección del testigo

Nombre y dirección del testigo

Fecha