



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"  
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA**

**FDG-PET EN CIRUGÍA DE EPILEPSIA  
DEL LOBULO TEMPORAL:  
IMPACTO EN LA TOMA DE DECISIONES**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

PRESENTA:

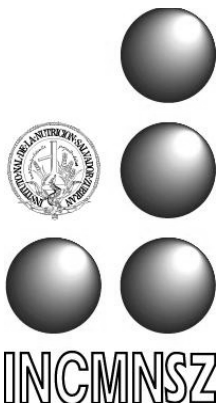
**DR. CARLOS DAVID CASTILLO HERNÁNDEZ**

TUTOR:

**DR. HORACIO SENTÍES MADRID**

**MÉXICO, D.F.**

**AGOSTO DEL 2008**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**Dr. Horacio Senties Madrid**

**Asesor de tesis**

**Dr. Guillermo S. García Ramos**

**Jefe del departamento de Neurología y Psiquiatría**

**Dr. Luis F. Uscanga Domínguez**

**Jefe de enseñanza**

A Verónica, mi compañera y mi razón de vivir.

## **AGRADECIMIENTOS**

**Al autor y creador del universo,**

*...por su grandeza incomparable*

**A mis padres,**

*...porque aún se preocupan por mí*

**A mis abuelas**

*...por su continua intercesión ante el trono del Altísimo*

**A Guillermo García Ramos,**

*...por ser mi maestro*

**A Horacio Senties,**

*...por su orientación y su valioso tiempo*

**A mis amigos,**

*...por su apoyo, compañía y consejos*

**A Steve Wozniak y Steve Jobs,**

*... por la creación de una excelente herramienta de trabajo*

## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
La epilepsia y su importancia	1
La epilepsia del lóbulo temporal	2
<i>Definición de términos</i>	6
Zona epileptogénica	6
Zona irritativa	6
Lesión epileptogénica	6
Zona de inicio de la sintomatología	6
Zona de déficit funcional	7
La cirugía como tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal	7
<i>Estrategias de resección quirúrgica</i>	9
<i>Complicaciones y efectos colaterales indeseables</i>	11
<i>Resultado de las resecciones anteromesiales del lóbulo temporal</i>	15
<i>Resultado de las resecciones neocorticales localizadas</i>	16
<i>Resultado de la calidad de vida</i>	16
<i>Resultados neuropsicológicos</i>	21
<i>Parámetros pronósticos y resultado de las convulsiones</i>	22
<i>Calidad de vida relacionada a la salud</i>	23
<i>Problemas por resolver</i>	24
<i>Perspectivas</i>	24
Evaluación prequirúrgica en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal	25
<i>Videoelectroencefalograma no invasivo</i>	26
<i>Neuropsicología</i>	26
<i>Imagen por resonancia magnética (IRM)</i>	26
<i>ELT sin hallazgos anormales en la IRM (IRM negativa)</i>	27
<i>Otras modalidades de imagen</i>	28
<i>Monitoreo EEG invasivo</i>	29
Electrodos profundos	29
Electrodos subdurales y en rejilla	29
<i>Avances recientes en la evaluación prequirúrgica de pacientes con ELT</i>	30
Avances en neurofisiología clínica	30
Avances en imagenología funcional	31
Avances en imagenología estructural	32
Avances en resultados	33
Dirección futura	35
FDG-PET como parte de la evaluación prequirúrgica	35
<i>Valor agregado de la PET al proceso de evaluación prequirúrgica en pacientes con ELT</i>	38
<i>Impacto de la PET en el cambio de decisión quirúrgica</i>	42
<i>Hipometabolismo no hipocampal en pacientes con ELT</i>	52
<i>Nuevas modalidades de FDG-PET</i>	57

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	62
JUSTIFICACIÓN	63
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	64
Objetivo principal	
Objetivos secundarios	
Hipótesis nula	
Hipótesis alterna	
METODOLOGÍA	65
Diseño del estudio	
Criterios de inclusión y exclusión	
Variables	
Análisis	
RESULTADOS	67
DISCUSIÓN	73
CONCLUSIONES	75
BIBLIOGRAFÍA	76

## **INTRODUCCIÓN**

### **La epilepsia y su importancia**

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que afecta del 0.5 al 1% de la población mundial. Del 30 al 40% de los pacientes continuará convulsionando aún después de iniciar con fármacos antiepilépticos. La discapacidad debida a epilepsia es responsable de aproximadamente el 1% de la carga global de enfermedades, y la epilepsia es el cuarto lugar de impacto de las enfermedades del sistema nervioso, solamente por abajo de los trastornos afectivos mayores, las demencias y la dependencia al alcohol, cuando se mide por años de vida ajustados por discapacidad. Para ponerlo en perspectiva, la carga mundial de la epilepsia es comparable con la del cáncer de mama y pulmón.<sup>1, 2</sup>

Según un artículo publicado por Clusmann, aproximadamente 20-30% de todos los casos de epilepsia de reciente diagnóstico serán refractarios al tratamiento farmacológico en algún momento de la evolución. Muchos de estos casos se originarán en el lóbulo temporal.<sup>3</sup>

La epilepsia afecta aproximadamente al 3% de la población en algún momento de sus vidas. En un tercio de estos pacientes, las crisis convulsivas no se controlan de manera adecuada solamente con medicamentos antiepilépticos<sup>4</sup>. Las convulsiones se originan del disparo anormal e hipersincronizado de una población de neuronas corticales, pero aún no se comprenden por completo los



procesos neurobiológicos precisos que subyacen al desarrollo de la epilepsia y al desarrollo de esta enfermedad (conocidos genéricamente como epileptogénesis). Muchos síndromes epilépticos se asocian frecuentemente con anomalías estructurales y funcionales del cerebro.<sup>5</sup>

La mayor parte de los altos costos de la epilepsia para los sistemas de salud son causados por los pacientes con crisis médicamente intratables (<sup>6,7</sup>). El tratamiento quirúrgico de ciertos tipos de epilepsia médicamente refractaria se conoce desde hace más de 100 años <sup>8</sup>. El número de procedimientos quirúrgicos anuales realizados en los EE.U. se incrementó de aproximadamente 500 en 1985 hasta aproximadamente 1500 en 1990, y es probable que a la fecha se haya duplicado. Sin embargo, estos números no son suficientes, pues la necesidad actual es de aproximadamente 100,000 a 200,000 pacientes potencialmente candidatos a cirugía de epilepsia (<sup>1,9</sup>).

### **La epilepsia del lóbulo temporal**

Se ha propuesto a la epilepsia de la porción mesial del lóbulo temporal (ELT) como el prototipo de un síndrome epiléptico quirúrgicamente remediable (<sup>8,10</sup>). Otros de los síndromes epilépticos quirúrgicamente remediables incluyen la encefalitis de Rasmussen, el síndrome de Sturge-Weber y la hemimegalencefalia en pacientes pediátricos (<sup>11</sup>).

Se define al síndrome de ELT como<sup>11</sup>:

1. Pacientes con historia de
  - a. Incidencia aumentada de convulsiones febriles complicadas
  - b. Incidencia aumentada de historia familiar de epilepsia
  - c. Inicio en la segunda mitad de la primer década de la vida
  - d. El aura es común y frecuentemente ocurren de manera aislada
  - e. La generalización secundaria es poco frecuente.
  - f. Las crisis a menudo remiten por varios años durante la adolescencia y la adultez temprana.
  - g. Las crisis a menudo se vuelven médicamente intratables
  - h. A menudo ocurren trastornos del comportamiento durante el período interictal (la depresión es el más común).
2. Semiología de las crisis
  - a. Normalmente se presenta un aura que comúnmente consiste en sensación epigástrica ascendente: a menudo existen otros síntomas autonómicos o psíquicos, con emociones (v.g., miedo) y en ocasiones sensaciones olfativas o gustativas que duran varios segundos.
  - b. La crisis parcial compleja a menudo comienza con el arresto de la actividad y la mirada perdida, continua con automatismos bucolinguales. Es frecuente también la contracción de la extremidad superior contralateral a la zona de descarga epiléptica. Duración de 1 a 2 minutos.
  - c. La fase postictal normalmente incluye desorientación, déficit de memoria reciente, amnesia al evento y disfasia si las crisis comenzaron en el hemisferio dominante para el lenguaje. Duración de minutos.
3. Exploración neurológica
  - a. Frecuentemente es normal
  - b. Es posible que el paciente presente déficits de memoria reciente

4. Electroencefalograma (EEG)
  - a. Espigas temporales anteriores unilaterales o bilaterales de máxima amplitud en los electrodos basales.
  - b. Puede tener enlentecimiento rítmico intermitente de la porción mesial temporal
  - c. La actividad ictal registrada convencionalmente (electrodos extracraneales) aparece solamente con los síntomas parciales complejos con un retraso típico de 5 a 7 segundos.
  - d. El inicio de las crisis registrado mediante electrodos profundos intracerebrales muestran espigas rítmicas de gran amplitud.
  - e. La propagación al lado contrario, si acaso se presenta, es lenta (más de 5 segundos, pero puede tardar minutos).
5. Déficits funcionales focales
  - a. Comúnmente presentan hipometabolismo del lóbulo temporal en el estudio de tomografía por emisión de positrones con <sup>18</sup>Fluorodeoxiglucosa (FDG-PET, por sus siglas en inglés).  
Esta disminución del metabolismo a menudo involucra el tálamo y los núcleos basales ipsilaterales.
  - b. A menudo presentan hipoperfusión del lóbulo temporal en la tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) con un patrón característico de hiper e hipoperfusión ictal.
  - c. Comúnmente presentan trastornos específicos de memoria en las pruebas neuropsicológicas, y amnesia en la prueba de Wada contralateral.
6. Imagen estructural
  - a. Puede tener un hipocampo pequeño/atrófico en la imagen por resonancia magnética (IRM)
  - b. Puede tener un lóbulo temporal pequeño
  - c. Puede tener un cuerno temporal del ventrículo lateral agrandado.

7. Fisiopatología
  - a. Existe esclerosis hipocampal
  - b. Gemación de las fibras de las células granulares del núcleo dentado.
  - c. Pérdida selectiva de ciertas neuronas (las que contienen somatostatina y neuropéptido Y)
  - d. Es posible que existan hamartomas y heterotopias.
  - e. Es común la microdisgenesia
  - f. Las crisis epilépticas pueden originarse en el hipocampo esclerótico, pero un área mucho más grande aparenta estar incluida en la zona epileptogénica
8. Características que hacen dudar del diagnóstico
  - a. Antecedentes de trauma severo, encefalitis u otros eventos causales específicos.
  - b. Síntomas sensitivos o motores focales específicos durante el inicio de la crisis
  - c. Déficits neurológicos focales interictales
  - d. Trastorno cognoscitivo marcado en las pruebas neuropsicológicas
  - e. Espigas bilaterales sincrónicas, generalizadas o extratemporales en el electroencefalograma
  - f. Enlentecimiento focal extratemporal o difuso en el electroencefalograma
  - g. Lesiones cerebrales que no sean esclerosis hipocampal en la IRM

## **Definición de términos**

### Zona epileptogénica

Área cerebral necesaria y suficiente para la generación de las crisis epilépticas habituales. Abreviada como ZE, representa el área mínima a reseca que permitirá al paciente librarse de las crisis. (Vale la pena recordar que el cerebro de un individuo con crisis parciales médicamente intratables es anormal de muchas maneras distintas y en muchas diferentes áreas; por lo que difícilmente se encontrará una única área discreta y bien definida de "foco epileptogénico")

### Zona irritativa

Área de corteza cerebral difusa de múltiples focos de espigas en el registro electroencefalográfico.

### Lesión epileptogénica

Concepto estructural que se refiere al área de anormalidad estructural que se presume causa directamente las crisis epilépticas habituales.

### Zona de inicio de la sintomatología

Área de corteza que da lugar a los síntomas y signos clínicos ictales, y puede reflejar la propagación de la descarga ictal distante del sitio de inicio de la crisis. La semiología ictal puede otorgar información confirmatoria útil.

### Zona de déficit funcional

Zona de corteza cerebral donde se producen trastornos no epilépticos, demostrados mediante pruebas neurológicas y neuropsicológicas, imagen funcional y registros electrofisiológicos interictales.

### **La cirugía como tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal**

La cirugía es superior a la terapia médica prolongada en la ELT refractaria. La condición *sine qua non* de una operación exitosa es la identificación precisa y cuidadosa de la zona epileptogénica (ZE), cuya remoción llevará al cese de las crisis, si no en todos, sí en la mayoría de los pacientes.<sup>12</sup>

El tratamiento quirúrgico es especialmente útil en ciertos tipos de "síndromes susceptibles a mejorar con cirugía". Estos síndromes incluyen la ELT (que bien puede ser la forma más común de epilepsia en el humano, además de ser la más resistente a farmacoterapia) y la epilepsia neocortical. Las intervenciones quirúrgicas tempranas pueden así mismo prevenir y/o revertir las consecuencias psicosociales discapacitantes de estos síndromes<sup>13,1</sup>.

La eficacia de la cirugía como tratamiento para la TLE puede ser comparada con los controles históricos obtenidos de los ensayos clínicos de fármacos antiepilépticos. En estos ensayos clínicos, se consideran buenos resultados la reducción del 50% en la frecuencia de las crisis en al menos el 50% de la población; escasos pacientes alcanzan la libertad de las crisis, de hecho, la

mayoría de los estudios ni siquiera consideraban la libertad de las crisis como una variable a estudiar por lo raramente que era su presencia. El placebo causa, en el mejor de los casos, una reducción del 50% de las crisis solamente en el 18% de los pacientes. Es decir, no es probable que la farmacoterapia ni el placebo produzcan períodos de remisión completa en pacientes médicamente refractarios al tratamiento (<sup>1</sup>).

La cirugía es una opción promisoriosa para el tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal refractaria a tratamiento farmacológico. Actualmente todavía se debate quienes son los candidatos más adecuados, cuándo es el momento óptimo para realizar la cirugía, sobre los elementos necesarios e importantes de la evaluación preoperatoria, y cuál es la perspectiva que se le planteará a los pacientes individuales deberán esperar en el postoperatorio.(<sup>3</sup>).

Las intervenciones quirúrgicas realizadas con mayor frecuencia son las siguientes (<sup>11</sup>):

- Resecciones límbicas
  - Estandarizada
    - Lobectomía temporal anterior (LTA)
    - Lobectomía temporal anterior modificada
    - Amigdalohipocampectomía (AH)
  - Individualizada
- Resecciones neocorticales

- Lesionectomías
- Hemisferectomías
- Resecciones multilobares
- Cuerpo callosotomías

Las resecciones estandarizadas se basan en el concepto de que la mayor parte de las crisis parciales complejas de origen mesial temporal son fisiopatológicamente semejantes y responden bien a la remoción de estructuras anatómicas específicas. Por tanto, la evaluación prequirúrgica solamente necesita establecer con suficiente certeza que la ZE primaria se encuentra dentro de la zona que se planea reseccionar. Es por esta razón que los estudios previos en pacientes que se someterán a resecciones pequeñas requieren mayor grado de resolución que en pacientes que serán sometidos a resecciones grandes <sup>(11)</sup>.

### **Estrategias de resección quirúrgica**

Recientemente se han incrementado el número de resecciones limitadas (como las AH), a la vez que se disminuye el número de LTA. Una revisión reciente que buscaba alteraciones significativas en los resultados postoperatorios de los pacientes como consecuencia de estos cambios en el tipo de resección no encontró diferencias significativas entre los distintos abordajes (resección limitada versus lobectomía). En 321 pacientes se encontró que la LTA obtuvo un control adecuado de crisis (Clases I y II de Engel) en el 79.6%, y la AH en el



83.4%. El corolario de este estudio es que a pesar de la reducción de la cantidad de tejido extirpado, las tasas de éxito permanecieron estables. Los abordajes con resección limitada fueron realizados en tejido previamente definido por estudios preoperatorios (invasivos y no invasivos). Otras revisiones <sup>14</sup> han encontrado aproximadamente un 67% de pacientes con buen control de crisis posterior a AH (<sup>3, 15</sup>).

La cantidad de tejido reseca en las operaciones mesiotemporales es crucial para el éxito quirúrgico en la ELT mesial (ELTM). La ELTM es una entidad clínica diferente a la esclerosis mesial temporal (EMT). Las resecciones limitadas de lesiones (no esclerosis) en ELTM han obtenido resultados satisfactorios (86.5% de control adecuado de crisis). Estos resultados no variaban con los distintos hallazgos patológicos (tumores del desarrollo, tumores gliales, displasias y otros). La conclusión es que las resecciones limitadas representan una buena opción terapéutica para el control de crisis también para la ELTM no esclerótica (<sup>3</sup>).

Las resecciones neocorticales siempre son individualizadas a cada paciente, y cuando la zona epileptogénica se encuentra adyacente a un área motora, sensitiva o de lenguaje, se necesita además de la evaluación estándar, de mapeo cerebral, ya sea intraoperatorio o preoperatorio (<sup>11</sup>).

Las lesionectomías implican la remoción de una anomalía estructural epileptogénica, y dejan la neocorteza circundante intacta. Para este procedimiento se necesita evidencia de que el área de inicio de las crisis se encuentra en el área de anomalía estructural <sup>(11)</sup>.

Las hemisferectomías requieren solamente la lateralización de una región epileptogénica difusa hacia un hemisferio, además de una certeza razonable de que el otro hemisferio es normal. Cuando crisis unilaterales graves se deben a un proceso epileptogénico difuso en un hemisferio, pero hay evidencia de que partes de este hemisferio son normales y funcionalmente se encuentran intactas, se puede realizar una resección multilobar <sup>(11)</sup>.

La cuerpo callosotomía es un procedimiento paliativo, dirigido específicamente a abolir los ataques de caída en pacientes con epilepsias secundariamente generalizadas. La evaluación prequirúrgica de estos pacientes deberá descartar la presencia de una zona epileptogénica bien definida que los haría candidatos a un procedimiento de resección más definitivo y potencialmente curativo <sup>(11)</sup>.

### **Complicaciones y efectos colaterales indeseables**

Los riesgos asociados con cualquier cirugía son un factor importante en la cirugía de epilepsia. Otros efectos colaterales incluyen déficits de campos visuales y déficits cognoscitivos, particularmente después de cirugía del temporal izquierdo <sup>(3)</sup>.

Las técnicas microneuroquirúrgicas han disminuido la tasa de complicaciones, sin embargo, aún existen riesgos mínimos, como las hemorragias postoperatorias, las infecciones y trastornos de la coagulación inducida por medicamentos. La tasa de morbilidad permanente es de entre 1-2%, y la tasa de mortalidad es menor al 1% en la mayoría de las series <sup>(3)</sup>.

La mayoría de las hemorragias se presentan en sitios remotos al de la cirugía, principalmente en la porción superior del vermis cerebeloso y en las folias (correlacionándose con la cantidad de líquido cefalorraquídeo perdido) y en el opérculo frontal izquierdo. Solamente un pequeño porcentaje de los hematomas se localiza en la cavidad de la resección <sup>(3)</sup>.

Los cambios postquirúrgicos de intensidad de la IRM en el área adyacente a la cirugía se correlacionan con los cambios postoperatorios en la memoria verbal. Las pérdidas de la memoria de trabajo/verbal de corto plazo (aprendizaje) se correlacionaban de manera directamente proporcional con la cantidad de cambios en la intensidad. Esto nos indica que el daño al tejido cortical adyacente al sitio de la resección contribuye a los resultados postoperatorios de desempeño cognoscitivo después de AH <sup>(3)</sup>.

Con base en la evidencia, se clasifican los procedimientos en dos categorías: las aceptadas y las ambivalentes. Los campos más relevantes para el avance de esta opción de tratamiento son las imágenes multimodales y la correlación de

estas con hallazgos electroclínicos y neuropsicológicos. El meollo de la evaluación es encontrar a los pacientes que se beneficien más con este procedimiento. Engel y sus colaboradores encontraron, en 2003, que aproximadamente 65% de los pacientes que se sometían a resecciones anteromesiales estaban libres de convulsiones; un 21% adicional tenía menos crisis convulsivas. Los resultados a corto y largo plazo no diferían de manera significativa <sup>(3)</sup>.

Los beneficios de la resección anteromesial del lóbulo temporal para los pacientes con crisis parciales complejas es mayor que los de continuar el tratamiento con fármacos antiepilépticos, y los riesgos son al menos comparables <sup>(1)</sup>.

El objetivo de cualquier procedimiento quirúrgico para el tratamiento de la ELT es la remoción de la zona epileptogénica, y si se encuentra presente, de la lesión concomitante en el lóbulo temporal <sup>(3)</sup>.

Actualmente ha evolucionado el concepto de reseca solamente la lesión y el foco epileptogénico, con la premisa de que la menor remoción de tejido cerebral sano resultará en un mejor funcionamiento cognoscitivo. Sin embargo, la LTA es aún la resección estándar que se realiza con mayor frecuencia para la ELT. Aún se encuentra en discusión si las resecciones limitadas (v.g., la amigdalohipocampectomía, AH) son benéficas para la ELT mesial <sup>(3)</sup>.

En distintas series (<sup>16, 17, 18</sup>) se reporta mayor éxito de la cirugía para ELT en niños que en adultos, incluso se propone que la población pediátrica se beneficia de cirugía temprana más que de la tardía para ELT. Los resultados del centro médico universitario de Bonn han sido desalentadores, pues en los niños la AH tiene menos éxito para controlar las crisis que la LTA estándar. Por otra parte, los resultados neuropsicológicos de los niños son más promisorios y conllevan una mayor oportunidad de recuperación (<sup>3</sup>).

Con miras a evaluar la eficacia de la cirugía como tratamiento para la ELT, en el año 2003 la academia americana de neurología (AAN) consignó a un comité de trabajo el verificar el beneficio, las ventajas y desventajas que la cirugía ofrecía a los pacientes con ELT (<sup>11</sup>).

Las dos preguntas que el comité de la AAN intentó contestar fueron: ¿Cuál es la efectividad de las resecciones anteromesial del lóbulo temporal y neocortical localizada como tratamiento de las crisis parciales complejas discapacitantes?, y ¿Cuál es el riesgo de complicaciones de estas intervenciones quirúrgicas, comparados con la eficacia y riesgos de la farmacoterapia? Engel y sus colaboradores eligieron dos medidas de resultado postoperatorio: frecuencia de crisis epilépticas que no sean auras y calidad de vida medida de manera cuantitativa. La mayor parte de los estudios publicados utilizaron un sistema de clasificación con variaciones mínimas, que colocaba a los pacientes en una de tres categorías: libres de crisis discapacitantes, mejoría de las crisis y no mejoría en las crisis.

El equipo de Engel analizó los resultados de la cirugía en pacientes con resección anteromesial del lóbulo temporal y de las resecciones neocorticales localizadas por separado; también obtuvieron información respecto a la calidad de vida postoperatoria.

El único estudio analizado que reunió criterios para obtener categoría I de medicina basada en la evidencia aleatorizó 80 pacientes a dos brazos, en uno de ellos los pacientes eran operados, en el otro se les daba tratamiento farmacológico durante al menos un año antes de operarlos. Al final del año del estudio, el 58% de los pacientes en el grupo quirúrgico estaban libres de crisis discapacitantes y 10-15% no tuvieron mejoría, mientras que en el grupo farmacológico solamente 8% se encontraban libres de crisis discapacitantes. En el grupo quirúrgico 38% se encontraban completamente libres de crisis, comparados con el 3% del grupo de tratamiento médico que se encontraban completamente libres de crisis. Este estudio demostró una mejoría importante en la calidad de vida, y además una tendencia hacia un mejor funcionamiento social de los pacientes del grupo quirúrgico que el del grupo de tratamiento farmacológico al final del año de seguimiento. No existió mortalidad quirúrgica.

### **Resultado de las resecciones anteromesiales del lóbulo temporal**

Existieron tres deficiencias metodológicas en los estudios que Engel y sus colaboradores revisaron. Primero, los estudios fueron retrospectivos. Segundo, casi nunca se declaraba la información cuantitativa de las crisis durante el

período prequirúrgico; y tercero, ninguno de los estudios había sido doble ciego. De los 1952 pacientes incluidos, el 67% alcanzó la libertad de las crisis epilépticas discapacitantes. No todos los centros reportaron las tres categorías de resultados postquirúrgicos. Cuando se tomaban en cuenta solamente los centros que reportaron las tres categorías, encontraron que el 65% se encontraban libres de crisis discapacitantes, el 21% mejoraron y el 14% no presentaron mejoría. El 45.9% se encontraba completamente libre de crisis epilépticas. Todos los centros presentaron resultados quirúrgicos consistentes.

### **Resultado de las resecciones neocorticales localizadas**

Los estudios revisados incluyeron 298 pacientes. El 50% consiguió librarse de las crisis discapacitantes. Cuando se consideraron solamente los centros que informaban de las tres categorías, el 49% se encontraban libres de las crisis discapacitantes, 30% mejoraron y el 21% no mejoraron.

### **Resultado de la calidad de vida**

No fue posible el realizar análisis estadísticos de la información recabada sobre la calidad de vida pues la manera en que fue recolectada por los diferentes estudios era bastante heterogénea.

El equipo comandado por Engel encontró que los pacientes que se encontraban libres de crisis discapacitantes y sus parejas se encontraban más satisfechos que los pacientes que aún sufrían crisis discapacitantes y sus parejas.

Después de un seguimiento promedio de 3 años, los pacientes sometidos a cirugía y que aún presentaban más de 10 crisis discapacitantes por año tenían una calidad de vida comparable a la de los pacientes que no habían sido sometidos a cirugía.

Engel y sus colaboradores encontraron una correlación débilmente positiva entre la prontitud en que se realizaba la cirugía y los mejores resultados de calidad de vida.

No obstante, en cuanto a las percepciones del estado de salud, el funcionamiento social, el dolor y las limitaciones de papel sociocultural causadas por problemas físicos y emocionales, los pacientes que se sometieron a cirugía otorgaban mejores calificaciones a estos aspectos que los pacientes que no se sometieron a cirugía.

En los pacientes postoperados, eran frecuentes los trastornos psiquiátricos transitorios (que duraban de semanas a meses), particularmente las alteraciones del estado de ánimo. Cuando se presentaban estos trastornos eran más comunes durante el primer año de la cirugía. La incidencia fue de 25-40%.

En cuanto al funcionamiento neuropsicológico y psicosocial, los pacientes mejor librados eran los individuos que tenían mejores calificaciones antes de la cirugía y que se libraron de las crisis discapacitantes después de la cirugía. Los



pacientes que se libraban de las crisis discapacitantes mostraban mejorías marcadas en varios dominios de funciones cognitivas. A pesar de que los datos mostraron que no existieron cambios significativos en el grupo total de pacientes, si se observaron cambios en los pacientes individuales, mejorando en algunas áreas y empeorando en otras.

La tasa del desempleo era alta incluso antes de la cirugía. Los pacientes que se encontraban libres de crisis discapacitantes después de la cirugía tenían una mayor tasa de empleo, sin embargo existen reportes contradictorios respecto al efecto de la cirugía en la tasa de desempleo de los pacientes, pero es probable que otros factores sean los responsables de estas variaciones (selección de pacientes en distintos centros y fluctuaciones económicas).

Después de la cirugía se cuadruplicaba la tasa de pacientes que operaban vehículos de motor (20 a 79%). Además una mayor proporción de pacientes se volvían independientes en las actividades de la vida diaria después de la cirugía (88 versus 68%).

La mortalidad global se encontraba relacionada al control de las crisis después de la cirugía para el tratamiento de la epilepsia. Los pacientes que se encontraban libres de crisis discapacitantes después de la cirugía tenían tasas de mortalidad indistinguibles de las de la población general.

Los pacientes que habían sido sometidos a cirugía de epilepsia de cualquier tipo redujeron el número de antiepilépticos más que los que no se sometieron a cirugía.

En todos los estudios revisados por el comité de la AAN, existieron solamente 2 muertes (0.4%) durante el primer mes posterior a la cirugía, que no se encontraban relacionadas con la misma.

En el 6% de los pacientes operados se encontraban nuevos déficits neurológicos (afasias leves, hemiparesia y déficits del campo visual). La mitad de estos déficits fue transitoria, la otra mitad fue permanente.

En el 5% de los pacientes sometidos a cirugía se encontraron infecciones postoperatorias.

Aproximadamente el 6% de los pacientes presentaban cambios de comportamiento y cognoscitivos. Al menos la mitad de estos cuadros se resolvieron en menos de dos meses.

La información presentada por el comité de la AAN sobre la resección cortical temporal en pacientes con ELT no permitió obtener conclusiones sobre cuando se deberá considerar la cirugía. <sup>(11)</sup>

Finalmente, el comité de la AAN dirigido por Engel realizó las siguientes recomendaciones (<sup>11</sup>):

1. Los pacientes con crisis parciales complejas discapacitantes que no han respondido a ensayos de antiepilépticos de primer generación deberían considerarse para ser referidos a un centro quirúrgico de epilepsia.
2. A los pacientes referidos a un centro quirúrgico de epilepsia se les deberá ofrecer tratamiento quirúrgico.

Existen varias áreas de oportunidad para el desarrollo de investigación. Por ejemplo, si la intervención quirúrgica temprana puede ofrecer mejores resultados que la tardía.

Se sugiere que en el futuro no se retrase el ofrecimiento de tratamiento quirúrgico hasta después de que se haya demostrado de manera inequívoca que un paciente presenta farmacoresistencia. La literatura resumida por Engel y sus colaboradores sugiere que se ofrezca la opción quirúrgica de tratamiento después de que la combinación de dos antiepilépticos halla fallado para el control de las crisis (<sup>11</sup>).

Otra área de oportunidad es la relación costo-eficacia del tratamiento quirúrgico comparado con la farmacoterapia por si misma.

Con el paso del tiempo --y como se vislumbra en el artículo de Engel y colaboradores, donde hace hincapié en el incremento del número de procedimientos quirúrgicos en la última década, así como en la cada vez mayor oferta de distintos abordajes prequirúrgicos y quirúrgicos disponibles para los pacientes-- la cirugía de epilepsia no se ve ya solamente como el último recurso de tratamiento, sino que la identificación temprana de pacientes con síndromes epilépticos quirúrgicamente remediables permite que estos sean referidos tan pronto como se establece con claridad que las crisis epilépticas habituales no responden a los fármacos antiepilépticos estándar. Este abordaje temprano permite disminuir el riesgo de consecuencias psicosociales irreversibles <sup>(1)</sup>.

En el estudio de Clusmann y sus colaboradores, se discuten los resultados de los pacientes sometidos a cirugía del lóbulo temporal en varios rubros: los resultados neuropsicológicos postoperatorios, el impacto de la cirugía en las crisis y en la calidad de vida, así como los parámetros pronósticos del resultado, finalmente comentan los problemas por resolver en el abordaje quirúrgico y las perspectivas del tratamiento de estos pacientes <sup>(3)</sup>.

### **Resultados neuropsicológicos**

La alteración de la memoria representa la mayor morbilidad neuropsicológica potencial del tratamiento quirúrgico de la ELT. La memoria verbal se afecta principalmente en las resecciones del temporal izquierdo.

Los factores de riesgo para la pérdida de memoria postoperatoria son: edad avanzada al momento de la cirugía, edad avanzada al inicio de las crisis convulsivas, sexo masculino y un desempeño de memoria elevado en el preoperatorio.

Se han descrito relaciones específicas entre el lóbulo temporal medial izquierdo y la memoria verbal, así como entre el lóbulo temporal medial derecho y la memoria visual o no verbal. Algunos estudios reportan menores pérdidas de memoria con las resecciones limitadas, otros no.

### **Parámetros pronósticos y resultado de las convulsiones**

Se asume remisión completa si no hay convulsiones después de la cirugía. Es más difícil medir la severidad de las crisis que la frecuencia de las mismas. Engel y sus colaboradores propusieron un sistema de clasificación de los resultados con 4 clases y 13 subniveles. La liga internacional contra la epilepsia propuso un sistema de seis clases para clasificar el control de crisis postoperatorio. No es claro donde se deberá dibujar la línea entre éxito y fracaso.

Se reconoce la esclerosis hipocampal unilateral como un factor relacionado con un buen resultado en procedimientos multifactoriales.

Un meta-análisis reciente encontró que los siguientes factores contribuyen a la predicción de libertad de crisis: crisis febriles, esclerosis mesial temporal, tumores, IRM anormal, concordancia del EEG con la IRM y una resección quirúrgica abundante.

La revisión de los casos de la universidad de Bonn muestra cinco factores relacionados con un control postoperatorio satisfactorio de las crisis convulsivas: no historia previa de estado epiléptico, una lateralización concordante de alteración de memoria, un hallazgo claro de patología en la IRM, la presencia de un ganglioglioma o tumor del desarrollo en la IRM, ausencia de displasia. En esta revisión, los hallazgos del EEG no tenían el mismo peso que los hallazgos de neuroimagen.

### **Calidad de vida relacionada a la salud**

El verdadero objetivo de la cirugía de epilepsia no es solamente la reducción de convulsiones, sino también el cese de las limitaciones y la reintegración social del paciente. Ahora bien, la medición de la calidad de vida es difícil. A pesar de que no se corresponden con exactitud, un estudio reciente de 128 pacientes operados por ELT mesial mostró una dependencia entre la calidad de vida y el control de las convulsiones.

## **Problemas por resolver**

La definición exacta de zona de inicio ictal es difícil. Se necesita con frecuencia de la combinación de EEG invasivo de superficie cortical, electrodos de profundidad y de estudios de neuroimagen, como PET e IRM.

Nos enfrentamos a un antagonismo entre reseca la mayor cantidad posible de tejido cerebral con miras a obtener un mejor control de las crisis convulsivas, y respetar la mayor cantidad posible de tejido cerebral sano para evitar los déficits neuropsicológicos postoperatorios.

Parece existir un incremento en la vulnerabilidad psiquiátrica después de las resecciones temporales derechas, con mayor incidencia de psicosis y depresión.

## **Perspectivas**

La necesidad de una evaluación prequirúrgica invasiva ha venido disminuyendo y continuará haciéndolo. Las nuevas técnicas de imagenología (IRM de mayor sensibilidad) permitirá la detección de lesiones cada vez más sutiles, sin embargo, cabe cuestionarse la relevancia que estas lesiones tengan para la presencia de epilepsia.

La aplicación de tractografía por IRM puede ayudar a disminuir el daño a las radiaciones ópticas. La IRM dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo (BOLD MRI, por sus siglas en inglés) puede utilizarse para detectar la presencia de espigas.

Se espera mayor progreso en la generación de mapas cerebrales de activación en tres dimensiones. Actualmente se investiga la relevancia del tratamiento radioquirúrgico de la ELT; y se ha sugerido que la estimulación cerebral profunda focal puede desempeñar un papel en la ELT refractaria al tratamiento farmacológico

### **Evaluación prequirúrgica en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal**

Existen numerosos reportes de distintas herramientas diagnósticas para la evaluación prequirúrgica de estos pacientes, que resultan en diferentes estrategias quirúrgicas. A pesar de que los resultados de la cirugías son también variables, es ampliamente aceptado que la cirugía es la mejor opción terapéutica que se puede ofrecer a un paciente con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) refractaria. Lo que no es tan consensado son los prerequisites, los procedimientos y las perspectivas de este tratamiento quirúrgico <sup>(3)</sup>.

El objetivo principal de la evaluación prequirúrgica es el apoyar la toma de decisiones para la planeación quirúrgica. Parte de los factores a considerar son si el origen de las crisis es mesial o lateral, si la epilepsia se debe a una lesión o no, si existe esclerosis del cuerno de Amon, si existe un tumor, si existe dominancia derecha o izquierda, y finalmente si se resecará solamente la lesión o tejido cerebral adicional. Otra parte fundamental de la evaluación prequirúrgica es el estudio semiológico de las crisis. Clusmann menciona que hasta un 74.6% de las evaluaciones terminarán en cirugía de epilepsia <sup>(3)</sup>.



La evaluación prequirúrgica de las resecciones individualizadas requieren de mayor información sobre la extensión de la zona epileptogénica; información que normalmente se obtiene de varios paraclínicos, como el EEG interictal e ictal, videoelectroencefalograma (videoEEG), imagen funcional (PET, SPECT, fIRM), e incluso monitoreo electroencefalográfico intracraneal (Engel, Current 1993).

### **Videoelectroencefalograma no invasivo**

El video-EEG es la principal herramienta para documentar el foco y la diseminación de la actividad epiléptica. La correlación clínico-electroencefalográfica proporcionada por la documentación en video es la característica más importante de esta técnica de monitoreo (3).

### **Neuropsicología**

Las evaluaciones de neuropsicología pueden ayudar a definir el nivel cognoscitivo basal, para verificar y comparar la evolución en el tiempo, del estado cognoscitivo preoperatorio con el postoperatorio. La diferencia prequirúrgica de al menos una desviación estándar en el desempeño de la memoria visual y verbal se considera como "lateralizador" hacia el lado de desempeño más pobre (3).

### **Imagen por resonancia magnética (IRM)**

Es una de las herramientas más importantes en la selección de pacientes candidatos para cirugía de epilepsia. Gracias al desarrollo tecnológico de la técnica durante los últimos 10 años, la sensibilidad ha mejorado notablemente.

Al inicio de la década de 1990 se encontraban alteraciones imagenológicas en aproximadamente el 60% de los pacientes; actualmente esta cifra se acerca al 95%. La sensibilidad actual de la IRM para la esclerosis temporal mesial (ETM) es de aproximadamente el 98% (<sup>3</sup>).

Cuando se encuentra congruencia de una lesión detectada por IRM, las descargas epilépticas ictales en el EEG y la semiología de la crisis convulsiva, es posible realizar la cirugía de epilepsia sin otros procedimientos diagnósticos invasivos.

Para un estudio de imagen (v.g., IRM) de epilepsia de lóbulo temporal (ELT) adecuado se requiere que la inclinación de las imágenes obtenidas en plano axial se encuentre paralela al piso de la fosa craneal media (o lo que es lo mismo, al plano mayor del eje hipocampal).

### **ELT sin hallazgos anormales en la IRM (IRM negativa)**

Hasta el 30% de los pacientes con ELT tienen IRM negativa. Además, se deberá considerar también el difícil caso de los pacientes en quienes se documentan cambios bilaterales (<sup>3</sup>).

Berkovic y sus colaboradores encontraron que, de los pacientes con IRM negativa sometidos a lobectomía temporal anterior (LTA), solamente el 29% alcanzaba remisión completa de las crisis, comparados con el 60% de los pacientes en quienes sí se identificó alguna anomalía estructural en la IRM.

Holmes describió que los hallazgos del EEG pueden predecir el resultado postoperatorio de los pacientes con ELT de IRM negativa.

### **Otras modalidades de imagen**

El hipometabolismo de glucosa en los exámenes de PET es un hallazgo común en pacientes con ELT. Carne y sus colaboradores describieron la entidad conocida como ELT IRM negativa y PET positiva (ELT IRMN PETP) (3).

Al comparar los resultados postquirúrgicos entre los pacientes con esta entidad y los que presentaban esclerosis hipocampal irrefutable, cuando las resecciones se limitaban al área de hipometabolismo de la glucosa, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El control adecuado de las convulsiones en los pacientes con ELT IRMN PETP fue de 74%, mientras que en los pacientes con esclerosis hipocampal fue de 80%.

La tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT, por sus siglas en inglés) es capaz de registrar zonas de hiperperfusión regional, que se piensan es un marcador subrogado de la zona epiléptica. Sin embargo, su resolución espacial es más pobre que la de la PET, aún con técnicas especiales, como la SPECT ictal con substracción y co-registro con IRM (SISCOM, por sus siglas en inglés), que han demostrado la superioridad respecto a la evaluación e inspección visual regular del SPECT. La magnetoencefalografía es una técnica que no se encuentra disponible ni siquiera en todos los centros especializados en epilepsia.

Aún sigue debatiéndose sobre el papel y la aplicación de las técnicas funcionales de la IRM en la ELT. Se sabe que puede contribuir a la evaluación de los riesgos de deterioro cognoscitivo postoperatorio. Sin embargo, no forma parte de la evaluación rutinaria de la ELT hasta este momento <sup>(3)</sup>.

### **Monitoreo EEG invasivo**

EL número de pacientes con ELT evaluados mediante monitoreo EEG invasivo ha disminuido durante la última década (de 1993 a 2003) de un 40% hasta un 8% en el centro médico universitario de Bonn. La tasa de complicaciones quirúrgicas es de 4%. La presencia de complicaciones neurológicas de la colocación de los electrodos invasivos es rara, y hasta la fecha no se han reportado fatalidades <sup>(3)</sup>.

### Electrodos profundos

No se han observado complicaciones neurológicas persistentes ni quirúrgicas importantes (v.g., hematomas) en las series reportadas a la fecha. Sin embargo, se reportan episodios de amnesia transitoria.

### Electrodos subdurales y en rejilla

Estos electrodos se colocan comúnmente mediante trépanos bilaterales sobre el lóbulo temporal. Se deslizan tirillas con 4 a 16 electrodos de platino directamente sobre la superficie cortical después de perforar la duramadre.

Se puede realizar la estimulación eléctrica preoperatoria (mapeo cerebral) si la zona epileptogénica se traslapa con áreas cerebrales elocuentes.

La mayor parte de los casos que se evalúan para someterse a cirugía de epilepsia necesitan solamente de estudios no invasivos para localizar la ZE. Sin embargo, cuando los resultados de los estudios no invasivos son contradictorios, algunos pacientes necesitarán el registro electroencefalográfico intracraneal invasivo, lo que conlleva un incremento en los costos y en el riesgo de complicaciones del procedimiento. Es por esto que la búsqueda de medios no invasivos y costo-eficaces de localizar el área o zona epileptogénica es una parte sumamente importante de la investigación del tratamiento de la epilepsia (12).

### **Avances recientes en la evaluación prequirúrgica de pacientes con ELT**

#### Avances en neurofisiología clínica

El hecho de encontrar múltiples descargas epileptiformes interictales independientes no es un signo de mal pronóstico de manera invariable, excepto en el caso de que el paciente se esté preparando para hemisferectomía y las descargas sean bilaterales (8).

Existe una pobre correlación entre la localización de las espigas interictales registradas en el electroencefalograma y la localización de la región epileptogénica. Sin embargo, los brotes rápidos y repetitivos de espigas en las

estructuras límbicas o temporales mesiales puede indicar la presencia de patología temporal mesial (8).

Una frecuencia rápida (más de 18 por minuto) de espigas antes de la resección quirúrgica puede predecir un mejor resultado que una frecuencia lenta (menos de 4 por minuto); y la persistencia postquirúrgica del 50% o más de la actividad epileptiforme previa a la cirugía es indicativa de un pobre resultado postquirúrgico. Los registros electroencefalográficos ictales son de mayor valor localizante que los registros interictales. Las anomalías electroencefalográficas no epileptiformes ayudan a diferenciar la zona de déficit funcional (8).

#### Avances en imagenología funcional

El 82% de los centros que realizan el tratamiento quirúrgico de la epilepsia en todo el mundo tienen actualmente acceso a modalidades de imagen funcional, y muchos de ellos la utilizan como parte estándar del protocolo de evaluación prequirúrgica (8).

La FDG-PET se considera el método de imagen funcional interictal más confiable. Utilizando los equipos de última generación, se ha reportado que hasta el 85% de los pacientes con crisis parciales médicamente intratables presentan estudios interictales con FDG-PET positivos. Los hallazgos positivos característicos en la FDG-PET en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial es el hipometabolismo temporal unilateral, que a menudo se extiende hasta involucrar también el tálamo ipsilateral (8).

La SPECT interictal revela disminución en la perfusión cerebral en la región epileptogénica en algunos candidatos quirúrgicos, pero este grupo no incluye la cantidad de pacientes que se reportan para la PET. De mayor valor pronóstico son los patrones de perfusión ictal y postictal demostrados en la epilepsia del lóbulo temporal con tecnecio. Existen reportes de que la hiperperfusión ictal del lóbulo temporal, la hiperperfusión temporal mesial postictal temprana acompañada de hipoperfusión temporal lateral localizaban la zona epileptogénica en el 69% de los pacientes, y que tenían un valor predictivo positivo para la localización correcta de una zona epileptogénica unilateral del 97% (8).

Las FDG-PET ictales también pueden arrojar información útil para la localización de las zonas epileptogénicas, a pesar de que estas solamente se pueden obtener cuando los pacientes presentan crisis epilépticas de manera frecuente o continua (8).

Además existe la posibilidad de utilizar neuroimagen funcional trazando la densidad de neuroreceptores con radioligandos de alta afinidad para localizar el tejido epileptogénico en los pacientes (8).

#### Avances en imagenología estructural

Las mejorías dramáticas en la resolución espacial de la IRM ha incrementado el valor de esta prueba para detectar lesiones pequeñas, potencialmente epileptogénicas en pacientes con epilepsia parcial médicamente refractaria. Se han utilizado métodos cuantitativos para demostrar que los volúmenes

disminuidos en el hipocampo se correlacionan con la esclerosis hipocampal verificada por patología y con un buen resultado después de la lobectomía temporal anterior. Aún no se determinan las ventajas y desventajas de los análisis volumétricos cuantitativos sobre los análisis visuales para el diagnóstico de esclerosis hipocampal (<sup>8</sup>).

El co-registro de la IRM con otras modalidades de imagen, tales como la PET, la angiografía por sustracción digital y la tomografía computarizada es rutinario en muchos de los centros de cirugía de epilepsia como parte del protocolo de evaluación de los pacientes candidatos a cirugía. El co-registro de la IRM con información electrofisiológica puede ser útil en el futuro para el tratamiento quirúrgico de la epilepsia (<sup>8</sup>).

Otra técnica de imagen estructural, el ultrasonido, se ha propuesto para guiar la implantación de electrodos profundos durante el monitoreo electroencefalográfico intraoperatorio (<sup>8</sup>).

#### Avances en resultados

El más importante desarrollo reciente en el resultado de la cirugía de epilepsia es que las resecciones anteriores del lóbulo temporal han incrementado el número de pacientes que se ven libres de crisis, y han disminuido el porcentaje de pacientes que no han tenido mejoría significativa (<sup>8</sup>).



Las resecciones neocorticales han disminuido el porcentaje de pacientes que no mejoran; hecho que sugiere que el abordaje intracraneal comúnmente utilizado para tales resecciones ha ayudado a disminuir el número de resecciones corticales inapropiadas. Los resultados de las resecciones neocorticales son mucho mejores cuando se encuentran presentes lesiones estructurales y no solamente zonas de anormalidades funcionales (<sup>8</sup>).

Los resultados de las hemisferectomías y de las cuerpo callosotomías aparentemente han empeorado con el paso del tiempo. Esto puede interpretarse como un efecto paradójico de la mejoría en la técnica quirúrgica que ha reducido las complicaciones serias a largo plazo de estos procedimientos. Es decir, debido a que el riesgo de inducir quirúrgicamente déficits neurológicos ya no preocupa tanto como antes, ahora se ofrecen las hemisferectomías y las cuerpo callosotomías a un mayor número de pacientes, muchos de los cuáles tienen un peor pronóstico desde el inicio, pero que no tienen otra oportunidad para disminuir la carga de las crisis a su disposición (<sup>8</sup>).

El determinante final y más importante de la eficacia de las intervenciones quirúrgicas para los pacientes no es el control de las crisis per se, sino la mejoría en la calidad de vida. La falta para medir de manera confiable la calidad de vida de manera cuantitativa ha hecho difícil comparar los distintos protocolos de evaluación prequirúrgica los procedimientos quirúrgicos terapéuticos (<sup>8</sup>).

### Dirección futura

Debido a la crisis de desaceleración económica que actualmente se cierne sobre el mundo, es ahora más importante que nunca la eficientización del protocolo de evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal médicamente intratable, para volverlo lo más costo-eficaz posible (8).

Es importante que se realicen estudios comparativos para definir mejor el valor relativo de los distintos procedimientos de neurofisiológicos y de imagen, para eliminar los estudios redundantes y que no añaden valor agregado.

### **FDG-PET como parte de la evaluación prequirúrgica**

Aún no se comprenden del todo los procesos neurobiológicos que producen epilepsia, conocidos genéricamente como epileptogénesis. La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) otorga información importante sobre el funcionamiento del cerebro in vivo, por lo que es posible que revele de manera confiable información sobre las anomalías funcionales de muchos síndromes epilépticos(5).

Dentro de este campo de investigación, la PET, ha sido utilizada ya durante más de 25 años para ayudar en la localización del foco epileptogénico. La PET es un método nuclear de imagen versátil que permite obtener información dinámica respecto al metabolismo general y local del cerebro. El metabolismo de la glucosa es el parámetro más comúnmente utilizado con estos fines, mediante la

cuantificación de la captación de la 18-Fluorodeoxiglucosa (18-FDG). El hallazgo característico de la epilepsia es una reducción regional en la captación de la glucosa (hipometabolismo) durante el estado interictal. Durante la fase ictal se ha reportado incremento en la actividad metabólica de la ZE. <sup>(12)</sup>

La PET fue desarrollada durante la década de los 70, y se aplicó a la investigación de la epilepsia casi desde el inicio. La FDG ha sido el radiomarcador más comúnmente utilizado para las PET; sin embargo, la PET no se limita al estudio del metabolismo con la FDG, sino que tiene posibilidades casi ilimitadas al aplicarse a la investigación de las interacciones de receptores y ligandos, de actividad de enzimas y a las interacciones entre proteínas. Las ventajas de la PET son la rapidez de adquisición de la información (en el orden de segundos) y la capacidad de detectar concentraciones picomolares y femtomolares de algún ligando <sup>(5)</sup>.

A menudo se utiliza la FDG-PET en paralelo con la IRM para identificar zonas epileptogénicas. Estas imágenes pueden verse alteradas por ciertos medicamentos, particularmente antiepilépticos. Por ejemplo, el fenobarbital puede causar hipometabolismo difuso <sup>(5)</sup>.

A diferencia de la glucosa normal, la FDG no se metaboliza completamente después de su captación por las células cerebrales, lo que permite que la FDG permanezca atrapada en las células, y provea un mapa de la utilización de glucosa en la célula o región de interés <sup>(5)</sup>.

Durante las convulsiones, la captación de FDG se incrementa en varias regiones cerebrales. Durante un *status epilepticus* (SE), se ha demostrado un incremento dramático del metabolismo de glucosa, más notable en el hipocampo dorsal y ventral, así como en la corteza entorrinal. Este incremento metabólico es mayor en el hipocampo (33.2%). Además de los pacientes con SE, también los pacientes con crisis parciales presentan un incremento en el metabolismo en el foco de origen de la crisis (5).

El principal transportador de glucosa expresado en la barrera hematoencefálica es Glut-1. Este es el responsable de la entrada de glucosa en el cerebro. Los ratones heterocigotos (con una sola copia del gen) para GLUT-1 tienen descargas epileptiformes espontáneas, alteraciones en su capacidad motora, incoordinación, hipoglucoorraquia y microencefalia (5).

Otros prospectos para el futuro incluyen la monitorización de cambios metabólicos que ocurren entre la fase aguda del SE y la fase crónica de las convulsiones recurrentes espontáneas (5).

Utilizando la FDG-PET se ha demostrado hipometabolismo en la zona epileptogénica durante el período interictal (Hong 2002, Choi 2003). Esta técnica ha sido utilizada con éxito para identificar las regiones a reseca en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal sin evidencia de alteraciones en la IRM (Carne 2004). Algunos estudios han sugerido que esta disminución en la captación de glucosa puede estar asociada con la degeneración neuronal y con la pérdida

celular en la región, sin que la pérdida de volumen tenga correlación con la magnitud de la disminución del metabolismo (<sup>19</sup>, <sup>20</sup>, <sup>21</sup>, <sup>22</sup>)

### **Valor agregado de la PET al proceso de evaluación prequirúrgica en pacientes con ELT**

La PET-FDG es una técnica cara, de cierto modo invasiva (requiere la inyección de material radioactivo) y que no está disponible en cualquier lugar (requiere de un ciclotrón), utilizada en la compleja evaluación prequirúrgica de los pacientes con ELT médicamente intratable. Uijl y sus colaboradores estudiaron el valor agregado que ofrece al proceso de toma de decisiones; en un estudio retrospectivo investigaron el impacto que la FDG-PET tuvo al comparar las decisiones respecto a la cirugía antes y después de realizar la FDG-PET.<sup>23</sup>

Estudios recientes sugieren que la FDG-PET se encuentra indicada cuando la IRM no localiza la fuente epileptogénica a un lóbulo temporal (ya sea porque es negativa, o porque muestra anormalidades bilaterales), o cuando los hallazgos del EEG ictal no concuerdan con los hallazgos de la IRM (<sup>23</sup>).

Como cualquier otra decisión médica, la decisión de si un paciente es candidato a cirugía de epilepsia se basa en los resultados de varias evaluaciones, y casi nunca se basa en el resultado de una sola prueba. El objetivo de Uijl y sus colaboradores fue el determinar el valor agregado de la FDG-PET en el proceso de toma de decisión respecto a la realización de cirugía de epilepsia del lóbulo temporal. (<sup>23</sup>)

En los países bajos, el abordaje prequirúrgico estándar de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal incluye la toma de la historia clínica, EEG de rutina, IRM y monitorización prolongada con videoelectroencefalograma (<sup>11</sup>). Después de estos estudios básicos, un comité multidisciplinario determina si se necesitan estudios adicionales, como FDG-PET, SPECT ictal, IRM funcional, MEG o monitoreo EEG intracraneal. Una vez que se decide que paciente será sometido a cirugía, se les somete a pruebas neuropsicológicas y a la prueba de Wada. (<sup>23</sup>) Uijl y sus colaboradores se enfocaron solamente en pacientes referidos para cirugía de epilepsia del lóbulo temporal, y para facilitar el estudio estadístico, codificaron los hallazgos de paraclínicos en las siguientes categorías:

1. IRM, cuatro categorías: Sin anormalidades, anormalidades temporales unilaterales, anormalidades temporales bilaterales, otras anormalidades
2. Video EEG, monitorizaron tres aspectos: EEG interictal, semiología de las crisis y EEG ictal
  - a. Semiología de las crisis, dos categorías: presencia o ausencia de semiología típica temporal
  - b. EEG interictal, dos categorías: muestra anormalidades unilaterales del lóbulo temporal o no. Se consideraron anormalidades unilaterales las ondas lentas focales, espigas epileptiformes o las ondas agudas producidas en el lóbulo temporal con predominio de 90% en un lado
  - c. EEG ictal, dos categorías: presencia o ausencia de inicio regional focal temporal unilateral de las crisis.
3. Las FDG-PET interictales fueron obtenidas 30-60 minutos después de la inyección endovenosa de 18-fluorodeoxiglucosa y se clasificaron en

tres categorías: Normal, con hipometabolismo temporal unilateral, y otros hallazgos (incluidos el hipometabolismo extratemporal o temporal bilateral). Es importante mencionar que el hipometabolismo temporal unilateral acompañado de hipometabolismo frontobasal ipsilateral, talámico ipsilateral, o cerebeloso contralateral, fueron considerados compatibles con anomalías temporales unilaterales.

No existe un estándar de referencia establecido para la toma de decisiones respecto a la realización de cirugía en ELT. Normalmente se utiliza una decisión en consenso tomada con base en toda la información diagnóstica disponible <sup>(23)</sup>.

Uijl y sus colaboradores compararon las decisiones tomadas antes y después de realizar la FDG-PET. Ellos también estudiaron si los resultados de la FDG-PET cambiaban la decisión tomada con base en los hallazgos de la IRM y del monitoreo con videoelectroencefalograma. Estos investigadores cuantificaron la contribución de cada prueba al calcular los valores predictivos positivos y negativos de las mismas, tomando la decisión de operar (sí o no) como resultado final. Consideraron resultados concordantes de los estudios previos cuando la IRM y el videoEEG mostraban anomalías temporales unilaterales en el mismo lado, discordantes cuando mostraban las anomalías temporales unilaterales en lados opuestos, y todas las otras combinaciones como no concluyentes.

Uijl comenta que debido a que la FDG-PET no fue realizada en todos los pacientes, se podría argumentar que existe sesgo de referencia, pues los pacientes en quienes sí se realizó fueron aquellos en quienes los resultados de los estudios previos sugerían la presencia o ausencia de ciertas anomalías. En su estudio, intentan contrarrestar este posible sesgo mediante el análisis de la década previa de estudios, para imputar los valores "faltantes". Ahora bien, en realidad en lugar de tratar de calcular una manera de contrarrestar este sesgo de referencia, pudieron haber argumentado que en realidad este sesgo no importa, pues la intención del trabajo fue la de estudiar el impacto EN LA VIDA REAL de la PET, en pacientes en quienes ya existía duda sobre la cirugía. Es decir, que el sesgo es parte del problema, y la PET es la solución.

De un total de 632 pacientes referidos para evaluar la realización de cirugía de epilepsia, Uijl excluyó a 142 de este análisis por tener un foco epileptogénico extratemporal. Otros 21 pacientes adicionales se retiraron de manera voluntaria durante la evaluación prequirúrgica. Por estas razones solamente se analizaron 469 pacientes <sup>(23)</sup>.

El 60% de los pacientes se sometió a cirugía. Se realizó FDG-PET en el 23% de los pacientes. El 64% de los pacientes sometidos a FDG-PET fue candidato a cirugía, semejante al 65% de los que no se sometieron a FDG-PET <sup>(23)</sup>.



Un año después de la cirugía, el 64% de todos los pacientes operados se encontraban libre de crisis (Clase 1A de Engel). Cuando se contabilizaba solamente a los pacientes sometidos a FDG-PET, esta cifra era de 60%; esta diferencia no es estadísticamente significativa. El promedio de seguimiento después de la cirugía fue de 4.2 años. A la fecha del último seguimiento, el 51% de los pacientes operados seguía libre de crisis convulsivas, cuando se tomaba en cuenta solamente a los pacientes sometidos a FDG-PET, la cifra fue de 48%, sin diferencia estadísticamente significativa <sup>(23)</sup>.

### **Impacto de la PET en el cambio de decisión quirúrgica**

La decisión de operar o no a un paciente se cambió en el 25% de los pacientes que previamente habían sido candidatos a cirugía de ELT con base en los hallazgos de IRM y videoEEG, quienes fueron sometidos posteriormente a FDG-PET <sup>(23)</sup>.

En los pacientes considerados como no candidatos a cirugía con base en los hallazgos de IRM y videoEEG, en quienes se realizó FDG-PET, esta cambió el estado del 10% de los pacientes y los hizo candidatos a cirugía <sup>(23)</sup>.

En los pacientes con resultados no concluyentes de IRM y videoEEG, la realización de FDG-PET llevó a una toma de decisión en el 86% de los pacientes. Estos pacientes tenían más hallazgos normales en la IRM que el resto de los pacientes ( $p < 0.0001$ ), y existía mayor discordancia entre los hallazgos de la IRM y del videoEEG ( $p = 0.027$ ). El resultado final de estos

pacientes después de la cirugía fue de un 63% libre de crisis (bastante semejante al 64% global) <sup>(23)</sup>.

Al tomar las tres categorías (hallazgos previos concordantes, discordantes y no concluyentes), los hallazgos del FDG-PET fueron concluyentes respecto a la candidatura de los pacientes para la cirugía en el 17% del total de los pacientes referidos para cirugía de ELT. Cuando solamente se consideraban los pacientes que fueron sometidos a la FDG-PET, esta cifra subía al 71% <sup>(23)</sup>.

Todos los estudios, con excepción del videoEEG interictal influían estadísticamente en la decisión final respecto a si el paciente era candidato o no a la cirugía. Sin embargo, ninguno de estos estudios aislados tenía suficiente peso estadístico como para mostrar una predicción o discriminación acertada de esta decisión <sup>(23)</sup>.

La adición de la FDG-PET en todos los pacientes, mejoró el valor predictivo de una decisión positiva (VPDP) y el valor predictivo de una decisión negativa (VPDN) de la IRM desde 0.67 y 0.57 hasta 0.77 y 0.68, respectivamente. Aumentó el del EEG ictal de 0.63 y 0.56 hasta 0.8 y 0.67, respectivamente <sup>(23)</sup>.

En el estudio de los neerlandeses, la proporción de decisiones respecto a si un paciente era candidato quirúrgico, no cambió después de la imputación de los valores "faltantes" (obtenidos mediante la extrapolación del análisis de los resultados de la década previa) ni en los pacientes considerados previamente elegibles por los resultados de IRM o videoEEG, ni en los pacientes con

resultados no concluyentes de los mismos estudios. Se concluye pues, que es poco probable que existiera sesgo de referencia en esta muestra de pacientes.

Uijl y sus colaboradores discuten a continuación sus resultados. En el 71% de los pacientes con ELT sometidos a FDG-PET, y en el 17% de todos los pacientes referidos a cirugía por ELT, la PET influyó en la decisión de si el paciente era candidato o no a cirugía. Esto se traduce en el importante valor agregado que la FDG-PET otorga al proceso de decisión respecto a la cirugía de epilepsia <sup>(23)</sup>.

Esta conclusión se vé apoyada por el incremento en los valores predictivos positivos y negativos de la IRM y del VideoEEG cuando se combinan con la FDG-PET. La PET fue especialmente importante cuando los hallazgos de la IRM fueron normales, y cuando los hallazgos del EEG ictal y de la IRM no eran concordantes. No obstante, solamente el 49% de los pacientes con resultados no concluyentes de la IRM y del videoEEG fueron sometidos a PET. Las razones por las que el resto de los pacientes (51%) no fueron enviados a PET no son claras, lo que sí es claro es que no fueron razones financieras <sup>(23)</sup>.

DellaBadia y sus colaboradores encontraron, en el 2002, que la FDG-PET era la prueba más sensible para el proceso de decisión de la cirugía de ELT, y que no obstante, el valor predictivo de la combinación de cualquiera de las pruebas era mayor que el la FDG-PET aislada.

Cabe mencionar que en el 75% de los pacientes que se realizaron FDG-PET, se realizó también PET con flumazenil radiomarcado (FMZ-PET). Los resultados de la FMZ-PET fueron similares o menos informativos que los resultados de la FDG-PET en la mayor parte de los pacientes (90%).

Uijl y sus colaboradores concluyen que la FDG-PET posee un valor agregado importante para la toma de decisiones en pacientes referidos para cirugía de ELT, sobre todo cuando la IRM y el videoEEG no son capaces de localizar el foco epiléptico. En el 71% de los pacientes con ELT sometidos a FDG-PET, y en el 17% de todos los pacientes referidos a cirugía por ELT, la PET influyó en la decisión de si el paciente era candidato o no a cirugía <sup>(23)</sup>.

Existe una relación estrecha entre el tiempo transcurrido desde la última crisis y el grado de hipometabolismo regional observado en los pacientes con epilepsia. Una presunción clínica bastante común es que el hipometabolismo cerebral refleja la pérdida de neuronas, sin embargo, el hipometabolismo se relaciona más con el grado de disfunción cerebral que con el daño estructural; por lo que las imágenes de hipometabolismo regional obtenidas con la PET deberán interpretarse como la evidencia de una red neural disfuncional <sup>(12)</sup>.

Willmann y sus colaboradores intentaron identificar el valor preoperatorio adicional que la FDG-PET interictal ofrece en el proceso de toma de decisiones de la cirugía de epilepsia del lóbulo temporal mediante un meta-análisis. Los criterios de inclusión de Willmann incluyeron la definición de los PET interictales

como el único estudio que iban a evaluar. Los criterios de exclusión fueron estudios de población exclusivamente pediátrica (no los que incluían niños y adultos) y los que reportaban pacientes con neoplasias, lesiones de cuerpos extraños y que solamente reportaban epilepsia extratemporal (de nuevo, no excluyeron los estudios que reportaban epilepsia extratemporal además de epilepsia del lóbulo temporal) <sup>(12)</sup>.

Para valorar la concordancia de los diferentes estudios paraclínicos prequirúrgicos, tomaron el sitio de resección como el estándar de oro. Después de calcular las correlaciones interdiagnósticas, calcularon el valor predictivo positivo de cada estudio y de las combinaciones de dos o tres estudios para un buen resultado postquirúrgico. Al final calcularon la razón de momios de los estudios concordantes versus no concordantes para un resultado postoperatorio libre de crisis (Clase I de Engel) <sup>(12)</sup>.

En este meta-análisis Willmann encontró que la mayor parte de los estudios de la PET en la valoración prequirúrgica de la ELT solamente toman en cuenta la interpretación visual subjetiva del estudio, sin detallar las mediciones específicas de SUV, ni la resolución espacial del estudio. Cabe resaltar que solamente 4 estudios de los 46 incluidos registraban el tiempo transcurrido desde la última crisis, creando por tanto una oportunidad de desarrollo para nuevos protocolos que si tomen en cuenta estos factores.

Los protocolos de evaluación prequirúrgica de los diferentes centros variaban ampliamente. Finalmente, solamente uno de los estudios evaluaba el impacto de los hallazgos de la PET en la evaluación prequirúrgica, lo cuál da más realce a nuestro intento. Los valores de concordancia de VPP fueron altos para todos los estudios no invasivos. Gran parte de los estudios consideraban "localizador" y "lateralizador" como sinónimos (<sup>12</sup>).

Globalmente, el 77.8% de los pacientes se libraron por completo de las crisis (Clase I de Engel). No existió diferencia significativa en cuanto a el lado de resección quirúrgica respecto al resultado de libertad de crisis, razón de momios 0.569 (IC 95% 0.261-1.241). La prueba Kappa de Cohen demostró concordancia moderada entre todos los estudios no invasivos. Todas las pruebas diagnósticas tenían buen grado de correlación con el lado quirúrgico. Los VPP de los hallazgos concordantes en dos o más pruebas para un resultado Clase I de Engel fueron altos y se encontraban en un rango similar para todas las pruebas no invasivas, incluyendo a la PET (<sup>12</sup>).

Con todas las limitantes de este meta-análisis, no se encontró una diferencia significativa entre el riesgo relativo de que una PET que no concordara con el resto de los estudios paraclínicos preoperatorios resultara en menos pacientes libres de crisis, comparándola con una PET concordante con los resultados de los otros estudios (<sup>12</sup>).

La PET ofrece una rica fuente de información sobre el funcionamiento fisiológico del cerebro, y puede verse como complementario a las técnicas imagenológicas utilizadas para obtener detalles anatómicos. Sin embargo, con base en este meta-análisis, es difícil establecer el potencial para su aplicación en la atención neurológica de rutina, ya que un meta-análisis no puede ser mejor que los estudios en los cuáles se basa, y desgraciadamente, en este solamente fue posible resumir los resultados de los estudios individuales, sin poder analizar el peso estadístico de los mismos <sup>(12)</sup>.

Todos los estudios revelaron con claridad el uso y potencial confirmatorio de la PET. El grado de concordancia con cualquier método estándar de referencia, e incluso con el monitoreo electroencefalográfico intracerebral, fue excelente, con un alto nivel de VPP de un buen resultado postoperatorio. Willmann y sus colaboradores observaron también un alto grado de confiabilidad entre las distintas pruebas, y mencionan que cuando una de las pruebas era normal o no localizante, el agregar el resto de los exámenes arrojaba hallazgos complementarios y localizantes <sup>(12)</sup>.

El hipometabolismo no es específico de epilepsia ni de esclerosis hipocampal. El área de hipometabolismo a menudo es mayor que los focos de anormalidad demostrados por EEG o IRM. La PET fue el método diagnóstico más sensible en este meta-análisis, sin embargo, solamente ofrece una localización aproximada de la ZE, por lo que su uso individual no es adecuado para la localización precisa del foco a reseca <sup>(12)</sup>.

El hipometabolismo de la porción mesial del lóbulo temporal puede ser un mejor predictor del control postoperatorio de las crisis que el hipometabolismo de la porción lateral del lóbulo temporal. Se ha reportado que el hipometabolismo del uncus o de la porción anterior del lóbulo temporal son predictores independientes del control de crisis <sup>(12)</sup>.

En este meta-análisis encontraron dos estudios que describían, a diferencia del estudio de los neerlandeses, que cuando el hipometabolismo se circunscribía exclusivamente al lóbulo temporal, era mayor la probabilidad de libertad de crisis en el postoperatorio. Sin embargo, Ratke encontró que cuando la disfunción metabólica cerebral se extendía más allá del lóbulo temporal, existía una mayor probabilidad de libertad de crisis, quizá porque el hipometabolismo de una red neural específica obtenía mejor pronóstico que el hipometabolismo de una región temporal individual. Valga comentar en este momento, que Uijl y sus colaboradores adoptan una posición neutral a este respecto, al considerar el hipometabolismo de las áreas frontal, talámica y cerebelosa, como equivalentes (ni mejor ni peor pronóstico) al hipometabolismo exclusivo del lóbulo temporal <sup>(12)</sup>.

La PET no otorgó información nueva en los pacientes cuyas ZE habían sido previamente localizadas mediante EEG ictal e IRM concordantes. Algunos estudios recientes muestran que la cirugía de epilepsia es un tratamiento exitoso en pacientes con IRM normal incluso cuando no se realiza una PET. Otros



estudios demuestran que la PET es el procedimiento de elección en pacientes con TLE con IRM normal o no localizante. El hecho de que sea solamente en estos casos donde se recomienda la PET tiene como objetivo disminuir los costos de las evaluaciones prequirúrgicas para ELT. En este grupo de pacientes, la PET tiene un VPP de 80% para buen resultado postoperatorio <sup>(12)</sup>.

También se ha reportado que el hipometabolismo temporal bilateral en pacientes con hallazgos de EEG y de IRM no concordantes, está asociado con un mal resultado postoperatorio (Clases III y IV de Engel). El encontrar hipometabolismo temporal bilateral en estos pacientes deberá ser una indicación de monitoreo electroencefalográfico intracraneal y una contraindicación de cirugía antes de realizar otros estudios no invasivos <sup>(12)</sup>.

A pesar de que el hipometabolismo temporal no es específico de epilepsia, el hallazgo de hipometabolismo temporal unilateral tienen una alta probabilidad para que el paciente tenga ELT unilateral <sup>(12)</sup>.

En pacientes con descargas epileptiformes bitemporales interictales, la PET ofrece un menor valor agregado que en los pacientes con epilepsia unilateral y deberá ser realizado en conjunto con monitoreo intracraneal. El monitoreo electroencefalográfico intracraneal es el estándar de oro en los casos difíciles o conflictivos, pero el uso de la PET ha permitido realizar menos monitoreos intracraneales con mejores resultados en distintos centros de tratamiento de

epilepsia, pues la necesidad de realizar monitoreos intracraneales se asocia a una mayor probabilidad de un mal pronóstico <sup>(12)</sup>.

El equipo de Willmann termina por concluir que obtener conclusiones de este trabajo es difícil, y no hay evidencia clara sobre el valor agregado de la PET en los pacientes con otros estudios paraclínicos localizantes. El proceso de evaluación prequirúrgica es un consenso. Dellabadia y sus colaboradores mostraron una tendencia a un mejor pronóstico en pacientes con estudios paraclínicos concordantes. Labiner y sus colaboradores encontraron que ningún estudio no invasivo debería considerarse redundante <sup>(12)</sup>.

El hipometabolismo unilateral en la PET mostró una alta concordancia con el sitio de la cirugía y fue altamente predictivo de un buen resultado. Los datos del meta-análisis confirman que el hipometabolismo unilateral puede ser un indicador de un buen resultado postoperatorio. Aún es cuestionable el aspecto costo-eficacia, y es posible que la PET no sea necesaria en pacientes que ya presentan una ZE localizada mediante EEG ictal y con IRM <sup>(12)</sup>.

Ahora bien, aunque la conclusión de Willmann y colaboradores, sobre la aparente falta de valor agregado de la PET en pacientes que ya tienen un foco epileptogénico previamente localizado mediante EEG ictal e IRM, y la consecuente sugerencia de planear protocolos de investigación donde la PET se realice solamente en los pacientes en quienes exista duda del foco

epileptogénico una vez realizados el EEG ictal y la IRM, pareciera estar completamente en contra de lo encontrado por Uijl y sus colaboradores, no es el caso; pues uno de los puntos principales del trabajo de los neerlandeses es que la PET tuvo más impacto cuando los resultados del EEG y de la IRM no eran concordantes o concluyentes, situación que concuerda con lo sugerido por Willmann.

### **Hipometabolismo no hipocampal en pacientes con ELT**

Las imágenes de FDG-PET del lóbulo temporal tienen un importante valor diagnóstico en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial (mTLE, por sus siglas en inglés). Es interesante, que aún cuando se demuestran focos epileptogénicos hipocampales o amigdalinos mediante electrodos profundos intracerebrales, muchos pacientes con mTLE muestran un hipometabolismo temporal lateral más severo que el hipometabolismo temporal medial. En otras ocasiones, el área de hipometabolismo se extiende hacia otras estructuras extratemporales, tales como los núcleos anterior y dorsomedial de los tálamos, que se encuentran funcionalmente relacionados a las estructuras mediales del lóbulo temporal mediante los circuitos de Papez y de Yakolev.<sup>24</sup>

Existe la hipótesis de que el hallazgo de hipometabolismo extratemporal en los pacientes con mTLE indica la ocurrencia de cambios irreversibles, tales como la epileptogénesis secundaria. Sin embargo, este y otros tópicos son aún el centro de intensos debates (<sup>24</sup>).

El equipo de la universidad de Kyushu comparó el grado de hipometabolismo en el tálamo en la FDG-PET con el hipometabolismo de los lóbulos temporales medial y lateral en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial (mTLE) y su relación con el resultado postoperatorio. Con este fin, el equipo de Hashiguchi verificó el grado de hipometabolismo tanto visualmente como de manera semicuantitativa para determinar el índice de asimetría (IA) <sup>(24)</sup>.

Todos los pacientes presentaron hipometabolismo en el lóbulo temporal medial, esclerosis hipocampal y astrogliosis prominente del lóbulo temporal lateral. No se observó hipometabolismo talámico significativo en el análisis semicuantitativo, y a pesar de que sí se observó en el análisis visual, la diferencia no fue estadísticamente significativa entre los pacientes con buen resultado postoperatorio y aquellos con mal resultado postoperatorio <sup>(24)</sup>.

Diasquisis se define como la hipoperfusión o el hipometabolismo de una porción del cerebro distante del sitio de daño original, que probablemente se deba a la interrupción de las conexiones axonales aferentes. Es probable que la diasquisis sea la responsable del hipometabolismo de la porción lateral del lóbulo temporal. Probablemente las alteraciones de la organización sináptica y la pérdida neuronal subyazcan los cambios metabólicos. La epileptogénesis involucra no solamente a las estructuras mediales del lóbulo temporal, sino también los patrones de disparo neuronal de la porción lateral del lóbulo temporal <sup>(24)</sup>.

En primates, se ha reportado que las porciones lateral e inferior de la neocorteza temporal tienen conexiones recíprocas densas con la amígdala y el hipocampo. En el estudio de Hashiguchi y sus colaboradores, todos los pacientes tenían astrogliosis prominente en la porción lateral del lóbulo temporal. Sin embargo, el grado de hipometabolismo de la FDG-PET no es equiparable a la severidad de la pérdida neuronal hipocampal o temporal de la mTLE (24).

Estudios previos indican que los pacientes con hipometabolismo en la porción medial del lóbulo temporal tienen una mayor probabilidad de obtener el cese de las crisis después de la cirugía que los pacientes con hipometabolismo en otras partes del lóbulo temporal. La relación entre el hipometabolismo de la porción lateral del lóbulo temporal y el resultado postoperatorio aún es controversial, con algunos estudios sugiriendo que el hipometabolismo temporal lateral es un mejor predictor del cese de las crisis en el postoperatorio, mientras que otros estudios no han demostrado una relación inequívoca. En el estudio de la universidad de Kyushu encontraron que un hipometabolismo severo en la porción lateral del lóbulo temporal puede predecir un buen resultado postoperatorio de cese de crisis (24).

Estudios previos han reportado hipometabolismo talámico en el 25-60% de los pacientes con mTLE médicamente intratable. Se ha invocado la diasquisis como una explicación bastante persuasiva de la disminución del metabolismo en los tálamos. Dlugos y sus colaboradores reportaron que la pérdida neuronal en el

hipocampo resulta en la disminución de la actividad sináptica eferente hacia el tálamo y los ganglios basales, y que se correlacionaba con el hipometabolismo de estas estructuras<sup>25</sup>. En estudios previos se reporta disminución del volumen talámico en el 11.8-18% de los pacientes con mTLE (<sup>24</sup>). Oikawa observó atrofia en el circuito de Papez en pacientes con mTLE<sup>26</sup>.

Hashiguchi y sus colaboradores encontraron hipometabolismo ipsilateral al sitio de la cirugía en el 23.1% de los pacientes, e hipometabolismo talámico contralateral en 19.2% de los mismos. Esta disminución en el metabolismo talámico fue nimia al compararla con el hipometabolismo observado en el lóbulo temporal afectado (<sup>24</sup>).

Newberg y sus colaboradores reportaron que los pacientes con hipometabolismo talámico ipsilateral se encontraban en mayor riesgo de continuar con crisis después de la cirugía<sup>27</sup>. Los hallazgos de Choi y su equipo de colaboradores confirmaron este hallazgo, pues encontraron que el 35% de los pacientes con hipometabolismo talámico se encontraban libres de crisis después de la cirugía, mientras que el 59% de los pacientes sin hipometabolismo talámico se libraban de las convulsiones después de la cirugía. Ambos propusieron el crecimiento del foco epileptogénico como una de las razones del hipometabolismo regional (<sup>24</sup>).

En el estudio de la universidad de Kyushu, el hipometabolismo talámico no fue un predictor independiente del resultado postoperatorio de libertad de crisis.

Estos resultados implican la reversibilidad del deterioro metabólico talámico. Es decir, aparentemente, el tálamo no adquiere epileptogenicidad de manera independiente al foco original temporal (<sup>24</sup>).

La contradicción de los resultados de los distintos estudios sobre el metabolismo talámico se atribuyen al hecho de que la mayor parte de los estudios se basan solamente en la evaluación visual de la FDG-PET, y a la probabilidad de que la inspección visual sobreestimara el hipometabolismo presente. Manno y sus colaboradores reportaron que el uso del método cuantitativo es más útil para la estimación de la probabilidad de resultados favorables (libertad de crisis) en el postoperatorio en los pacientes individuales<sup>28</sup>. No obstante, los valores absolutos pueden ser una medida menos confiable de hipometabolismo relativo; además que los fármacos antiepilépticos reducen el metabolismo de manera global, pero no el grado de asimetría y este método cuantitativo requiere de la canulación de una arteria, con los subsecuentes riesgos. Finalmente, los análisis que se basan únicamente en la comparación de asimetrías pueden enmascarar hallazgos importantes, tales como el hipermetabolismo bilateral (<sup>24</sup>).

En conclusión, el hipometabolismo talámico fue bastante leve y no se correlacionó con el resultado postoperatorio (<sup>24</sup>).

## **Nuevas modalidades de FDG-PET**

La FDG-PET es una técnica confiable y exacta para localizar las lesiones en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal médicamente refractaria; sin embargo, el alto costo del equipo tradicional de la PET y el reembolso limitado que se ofrece en muchos países ha limitado el uso diseminado de esta técnica. Por otra parte, se ha cuestionado la relación costo-beneficio de la PET en la evaluación prequirúrgica de la epilepsia.<sup>29</sup>

Actualmente, además de los equipos de PET tradicionales de dos dimensiones, basados en cristales de germanato de bismuto, existen equipos de PET basados en cristales de yoduro de sodio que capturan imágenes en 3 dimensiones. Estos equipos de yoduro de sodio tienen un menor costo de instalación y mantenimiento, además de tener mejor resolución multiplanar que los tradicionales, sin embargo, aún no han sido validados para su uso en la evaluación de la epilepsia (<sup>29</sup>).

El equipo de O'Brien, intentó establecer el valor localizante, la exactitud y el valor pronóstico de las imágenes de FDG-PET obtenidas en un equipo de 3D basado en cristales de yoduro de sodio cuando se utiliza como parte de la evaluación prequirúrgica de la epilepsia parcial intratable. Como objetivo adicional, los australianos intentaron establecer el valor adicional que la PET agregaba a las técnicas de IRM y EEG (<sup>29</sup>).



O'Brien y sus colaboradores verificaron el impacto clínico de los hallazgos de la FDG-PET en la evaluación prequirúrgica de manera retrospectiva. El impacto se consideraba alto si la zona epileptogénica no había sido localizada antes de la PET. El impacto se consideró moderado si otras modalidades de evaluación habían ofrecido información sobre la localización de la zona epileptogénica, pero los hallazgos de la PET mejoraron la confianza de la localización y permitieron ofrecer la cirugía a los pacientes. El impacto se consideró bajo si la zona epileptogénica había sido previamente localizada por otras pruebas no invasivas y los hallazgos de la PET no hicieron más que confirmar la localización sin cambiar de manera significativa las decisiones de tratamiento <sup>(29)</sup>.

El estudio incluyó 55 pacientes con epilepsia parcial médicamente intratable en quienes no se había establecido con claridad la zona epileptogénica mediante las técnicas rutinarias <sup>(29)</sup>.

El 76% de los pacientes tuvieron imágenes de FDG-PET localizantes. El registro electroencefalográfico ictal ofreció localización de la lesión en el 66% de los pacientes. Las imágenes de RM fueron localizadoras en el 27% de los pacientes <sup>(29)</sup>.

Al considerar como población solamente a los pacientes en quienes la IRM y el EEG no ofrecían localización, las imágenes de PET fueron localizantes en el 63% (IRM) y 69% (EEG) de los pacientes <sup>(29)</sup>.

De los 24 pacientes que se sometieron a cirugía de epilepsia, el 87.5% presentaron imágenes de PET localizantes. De estos pacientes, el 86% tuvieron un buen resultado postoperatorio, al obtener libertad de las crisis <sup>(29)</sup>.

Un análisis de regresión múltiple mostró que los resultados de la FDG-PET eran predictivos del resultado postquirúrgico, con un valor predictivo independiente de los resultados de la IRM <sup>(29)</sup>.

El impacto clínico de la FDG-PET fue alto en el 45% de los pacientes, moderado en el 13% y bajo en el 42% de los pacientes. El 86% de los pacientes con una PET localizante obtuvieron clase I postquirúrgica, 10% tuvieron una clase II, y el 5% tuvieron una clase III. El impacto de las imágenes de la PET fue alto en el 62% de los pacientes, y moderado el 19% <sup>(29)</sup>.

La localización de la zona epileptogénica mediante FDG-PET fue un factor predictivo independiente del resultado postquirúrgico <sup>(29)</sup>.

La tasa de localización de las imágenes de FDG-PET obtenidas en el escáner de nueva generación en este estudio fue de 90%. Esta tasa es equiparable con las tasas de localización reportadas previamente con equipos de la generación previa, que generalmente varían entre el 60 y el 90%. La exactitud de la localización mediante FDG-PET es verificada por el 100% de concordancia con la zona potencialmente epileptogénica encontrada por IRM y por EEG ictal.

Ninguna prueba por si misma se considera el estándar de oro para la detección de la zona epileptogénica <sup>(29)</sup>.

Antes de discutir si la PET tiene una relación costo-beneficio adecuada para considerarla parte de la evaluación prequirúrgica rutinaria de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal médicamente intratable, se deberá demostrar que la PET facilita información adicional significativa a los paraclínicos rutinarios, como la IRM y el EEG <sup>(29)</sup>.

La prueba máxima del valor de una prueba para el proceso de evaluación prequirúrgica es el que permite a una mayor cantidad de pacientes beneficiarse de la cirugía de epilepsia y que aumenta el número de resultados positivos postquirúrgicos <sup>(29)</sup>.

El análisis de regresión múltiple mostró que los resultados de la FDG-PET fueron predictores independientes e importantes del resultado postquirúrgico. Más del 90% de los pacientes en quienes tanto la IRM y la PET fueron localizantes tuvieron un resultado Clase I, mientras que ninguno de los pacientes en quienes ambas pruebas fueron no localizantes alcanzó la clase I <sup>(29)</sup>.

Particularmente importante fue el hecho de que el 70% de los pacientes en quienes la IRM no fue localizante pero la PET sí lo fue, alcanzaron la libertad completa de las crisis durante el postoperatorio <sup>(29)</sup>.

El análisis visual no cuantitativo de las imágenes de FDG-PET otorga información localizante pronósticamente significativa que es estadísticamente independiente de la alcanzada mediante la IRM (<sup>29</sup>).

En conclusión, las imágenes de la PET otorgaron información de localización pronósticamente importante independientemente de la ofrecida por la IRM y el EEG, particularmente en los pacientes que tenían al menos un estudio no localizante (<sup>29</sup>).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En los países industrializados, durante más de dos décadas se ha utilizado la PET como parte de la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. En nuestro país, existen solamente 4 centros de PET, y estos tienen menos de 3 años funcionando.

Fue nuestra intención el resumir la experiencia de dos de estos centros en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal como el primer paso para la medición del impacto de la PET en la evaluación de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Pues hasta la fecha aún no se han publicado reportes sobre el impacto que en México tienen la PET cuando se aplica a la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsia.

## JUSTIFICACIÓN

No existen reportes en la literatura sobre el impacto que la tomografía por emisión de positrones tiene sobre la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal en pacientes mexicanos.

A pesar de que nuestro país puede considerarse como un recién llegado a la arena mundial de centros de estudio de epilepsia que utilizan la PET como herramienta auxiliar, no se puede decir que tengamos 20 años de retraso, pues contamos con la experiencia previa de otros países y centros de epilepsia, que hemos incorporado. Se pudiera decir, que al comenzar a caminar en este terreno, lo hacemos con confianza, pues en palabras de Bernard de Chartres “*Nanos gigantum humeris insidentes*” (somos enanos y estamos en hombros de gigantes).

Nuestra intención final es utilizar apropiadamente el conocimiento acumulado por los que nos han precedido y aplicarlo en nuevas vías de investigación sobre el uso de la PET en la epilepsia. Para ello, el primer paso es realizar un recuento de lo que hemos hecho en los 3 años en que se ha utilizado la PET en nuestro país para el estudio de la epilepsia.

Este trabajo pretende tomar ese primer paso y documentar la experiencia mexicana en el uso de la PET para el estudio de pacientes con epilepsia.

## **OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

### **Objetivo principal**

1. Verificar el impacto de la PET-FDG en el proceso de toma de decisión quirúrgica en pacientes con ELT en un centro de referencia público (UNAM) y uno privado (HMS)

### **Objetivos secundarios**

1. Reportar la experiencia de dos de los cuatro centros de PET en México en pacientes con ELT durante el tiempo de su funcionamiento
2. Detectar las áreas de oportunidad para futuras vías de investigación con PET en pacientes con epilepsia

### **Hipótesis nula**

La FDG-PET no impacta el proceso de evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal referidos a los centros de PET de la UNAM y del HMS

### **Hipótesis alterna**

La FDG-PET impacta el proceso de evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal referidos a los centros de PET de la UNAM y del HMS.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño del estudio**

Estudio observacional (no experimental), estructurado, transversal, retro y prolectivo de una cohorte.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Revisamos los expedientes de pacientes en quienes se realizó FDG-PET cerebral en los centros de PET de la UNAM y del HMS desde la inauguración de los mismos (febrero de 2007 y octubre de 2005, respectivamente) hasta junio de 2008.

Aislamos los casos con ELT para incluirlos en el análisis. Excluimos el resto de pacientes con epilepsia no temporal y todos los casos de neoplasias.

### **Variables**

Además de los datos demográficos de rigor, revisamos la semiología de las crisis, el tiempo de evolución, los medicamentos utilizados, los hallazgos de la PET, la decisión quirúrgica (sí, no, indeciso) previa y posterior a la PET y los paraclínicos previos (IRM, EEG, VideoEEG)

### **Análisis**

Para la estadística descriptiva utilizamos métodos resistentes. Registramos el cambio de decisión posterior a la PET en los pacientes donde concordaba con la IRM y el EEG y en donde no había concordancia.



Calculamos la razón de momios de los hallazgos de la PET y su concordancia con otros paraclínicos para el resultado final de cirugía de epilepsia (decisión de operar o no).

## RESULTADOS

Las características demográficas de los pacientes se resumen en la tabla 1. La suma de los diagnósticos sobrepasa el 100% porque los pacientes podían presentar varios diagnósticos simultáneos.

Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes del estudio

	N	%	Mediana	P25	P75
<b>Total de pacientes</b>	35	100.0%			
<b>Edad</b>			22	16	32
<b>Sexo</b>					
<b>Masculino</b>	16	45.7%			
<b>Femenino</b>	19	54.3%			
<b>Diagnóstico</b>					
<b>CPC</b>	34	97.1%			
<b>CPS</b>	3	8.6%			
<b>Sec. Gralizadas</b>	13	37.1%			
<b>Meses de evolución</b>			48	28	120
<b>Medicamentos</b>			3	2	3
<b>Crisis anuales</b>			104	44	599.5

Los hallazgos de la PET se alistan en la tabla 2.

Tabla 2. Hallazgos de la PET

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Hallazgos PET</b>		
<b>Hipometabolismo hipocampal</b>	27	77.14%
<b>Hipometabolismo frontal</b>	8	22.86%
<b>Hipometabolismo generalizado</b>	5	14.29%
<b>Hipometabolismo talámico</b>	5	14.29%
<b>Hipometabolismo cerebeloso</b>	2	5.71%
<b>Otro hipometabolismo</b>	4	11.43%

Los pacientes que presentaron “otro” hipometabolismo fueron pacientes con hipometabolismo parietal y del núcleo caudado. Cuando los pacientes presentaban hipometabolismo en estas zonas, no guardaban relación ipsilateral estricta con el lóbulo temporal afectado. Los pacientes con hipometabolismo hipocampal unilateral representaban el 65.7%.

La totalidad de los pacientes habían sido sometidos previamente a IRM. La IRM había descubierto una anormalidad en el 45.7% de los pacientes (16 de 35). La tasa de concordancia entre anormalidades detectadas con la IRM y las anormalidades detectadas por la PET fue de 48.6%

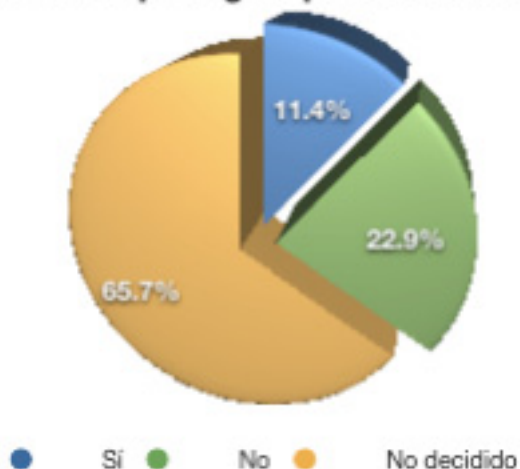
El 60% de los pacientes (21 de 35) poseía al menos un estudio electroencefalográfico ictal, el resto solamente tenían electroencefalogramas interictales. De estos 21 pacientes, el EEG ictal fue localizante en el 66.7% de los pacientes (14 de 21). La tasa de concordancia del EEG ictal con el de la PET fue de 42.8% (9 de 21 pacientes).

Fueron escasos los pacientes que habían sido sometidos a otros paraclínicos, como SPECT (2 pacientes, 5.7%) y VideoEEG (5 pacientes, 14.3%). Es por tanto aventurado el dar cifras de concordancia entre estos métodos paraclínicos y la PET. Sin embargo, después de aclarar que estas cifras carecen de peso, podemos especificar que la concordancia entre la SPECT y la PET fue de 50%; la concordancia entre el VideoEEG y la PET fue del 20%. En todos los casos se utilizó la 18-fluorodeoxiglucosa como radiofármaco marcador de las PET. No se utilizó ningún otro radiomarcador.

La realización de la PET provocó el cambio de decisión de la categoría quirúrgica a la que pertenecía el paciente (sí se opera, no se opera, no se ha decidido si se operará) en el 48.6% de los pacientes (17 de 35).

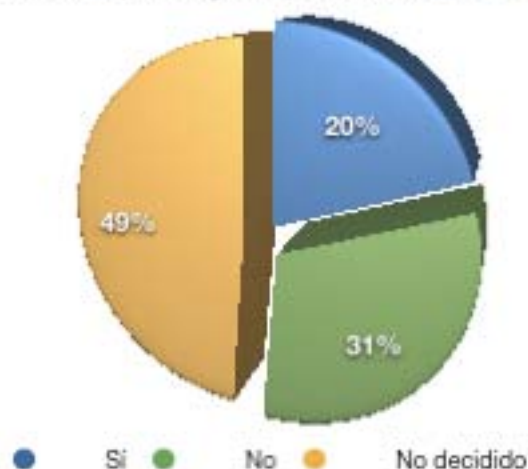
La relación de los cambios en la decisión quirúrgica puede observarse en las siguientes figuras (decisión quirúrgica en relación a la PET):

**Decisión quirúrgica previa a la PET**



**Figura 1.**

**Decisión quirúrgica posterior a la PET**



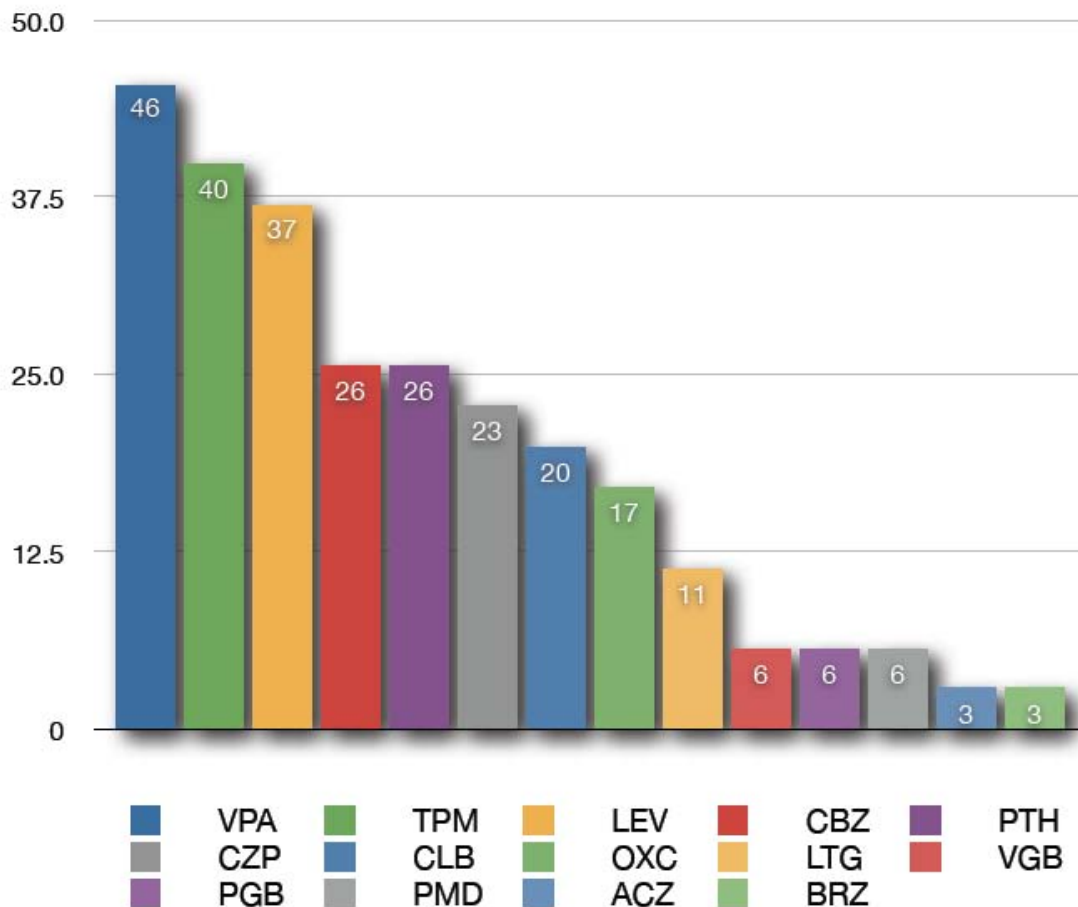
**Figura 2.**

El 22.2% de los pacientes con PET positivo (cualquier hipometabolismo temporal) fueron sometidos a cirugía de epilepsia, contra el 12.5% de los pacientes sin hipometabolismo temporal (OR 2, IC 95% [0.255-14.364] (diferencia estadísticamente no significativa). Cuando incluimos en el cálculo solamente a los pacientes con hipometabolismo temporal unilateral, el 26.1% termina en cirugía de epilepsia, contra sólo el 8.3% de los que no tenían hipometabolismo temporal unilateral; formando esto apenas una tendencia (OR 3.882 [IC 95% 0.514-27.192]).

El 17.6% de pacientes en quienes concordaban los hallazgos de la PET y la IRM fueron sometidos a cirugía, contra el 22.2% de pacientes en quienes no concordaban la PET y la IRM (OR 0.75 [IC 95%0.157-3.639]). Cuando los hallazgos de la PET y del EEG concordaban, el 33.3% fueron sometidos a cirugía, mientras que cuando no concordaban, solamente el 15.4% se operaron (OR 2.75 [IC 95% 0.535-14.632]).

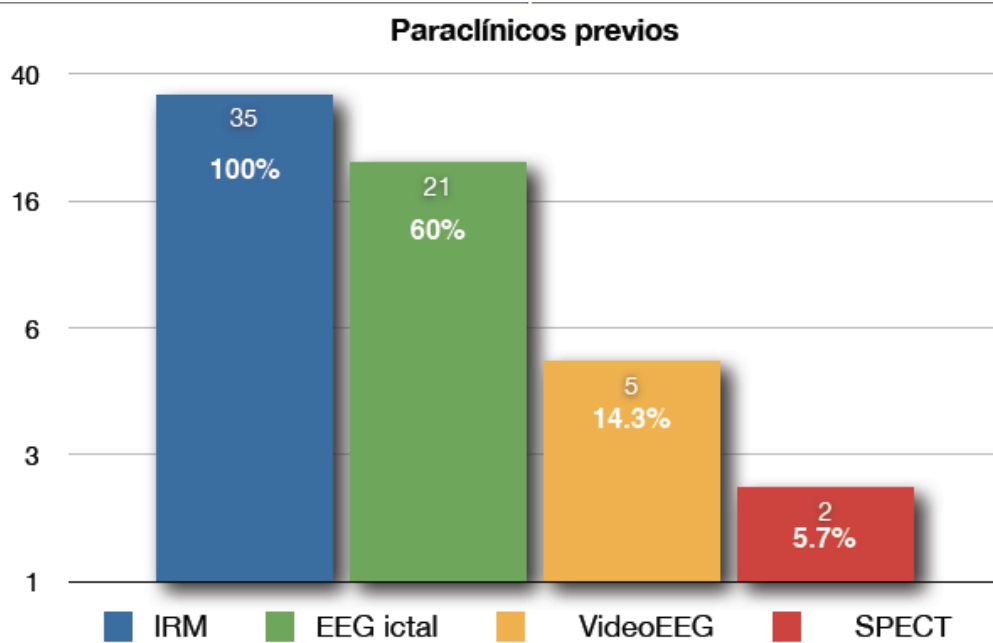
El único paciente en quien concordaba los hallazgos del VideoEEG con los de la PET fue sometido a cirugía (100%), mientras que ninguno de los otros 4 fue sometido a cirugía (0%) (OR  $\infty$  [IC 95% 1.493- $\infty$ ]). En el caso de la SPECT, el paciente cuyos hallazgos concordaban con los de la PET fue operado (100%) mientras que el otro no (0%) (OR  $\infty$  [IC 95% 0.271- $\infty$ ])

La figura 3 ilustra el porcentaje de pacientes que recibían distintos medicamentos antiepilépticos.



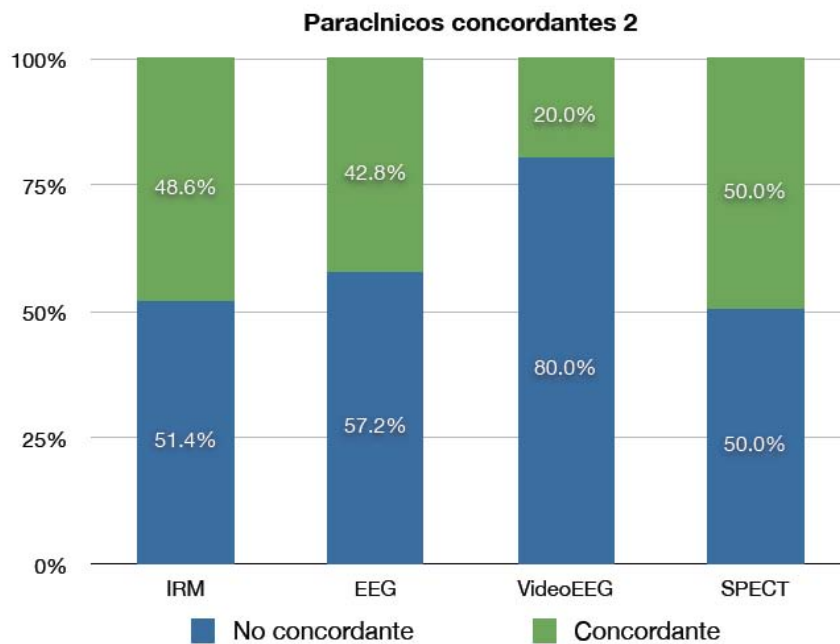
**Figura 3. Medicamentos antiepilépticos.**

La figura 4 ilustra los pacientes con estudios paraclínicos previos.



**Figura 4. Estudios previos a la PET**

La figura 5 nos muestra el grado de concordancia entre los diferentes estudios paraclínicos y la PET.



**Figura 5**

## DISCUSIÓN

La PET tuvo un impacto importante en el proceso de toma de decisiones de la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, pues cambió la decisión en cerca de la mitad de los pacientes (otras series informan cambio en la decisión en 71% de pacientes). Los hallazgos de la PET concordaban con los resultados de localización de la IRM y del EEG en aproximadamente el 40% de los pacientes. Este impacto en la toma de decisiones fue independiente de la concordancia con los estudios, pues las diferencias en la tasa de pacientes que se sometían a cirugía entre ambos grupos (concordantes y no concordantes) no fueron estadísticamente significativas, con una excepción: a pesar de que la diferencia entre la frecuencia con que los pacientes en quienes la localización por videoEEG concordaba con la localización por PET eran sometidos a cirugía de epilepsia y la de quienes no concordaban fue estadísticamente significativa ( $OR \infty$  [IC 95% 1.493- $\infty$ ]), la presencia del infinito tanto en la razón de momios como en uno de los extremos del intervalo de confianza muestran la escasa población muestreada.

Otra manera de medir el impacto de la PET en la decisión quirúrgica de pacientes con ELT, es que posterior a su realización, la tasa de pacientes en quienes no se había tomado una decisión, disminuyó casi en 20%.



## **CONCLUSIONES**

A pesar de que en nuestro país es reciente la utilización de la PET-FDG como parte de la valoración prequirúrgica de pacientes con ELT, ya podemos observar un importante impacto en la toma de decisiones.

Un área de oportunidad para el desarrollo de futura investigación en la evaluación de pacientes de ELT con PET es la utilización de radiofármacos distintos a la 18-FDG, como la 18-levodopa o el flumazenil marcado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Engel J, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003;60:538–547.
2. Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy: frequency, causes and consequences*. New York: Demos Press, 1990.
3. Clusmann H. Predictors, procedures and perspective for temporal lobe epilepsy surgery. *Semin Ultrasound CT MRI* 2008;29:60-70.
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314–319.
5. Dedeurwaerdere S, Jupp B, O'Brien TJ. Positron emission tomography in basic epilepsy research: a view of the epileptic brain. *Epilepsia* 2007;48(Suppl. 4):56–64.
6. Begley CE, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Hauser WA. Cost of epilepsy in the United States: a model based on incidence and prognosis. *Epilepsia* 1994;35:1230–1243
7. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314–319.
8. Engel J. Current concepts: surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996;334:647– 652.
9. Murray CJL, Lopez AD, eds. *Global comparative assessment in the health sector; disease burden, expenditures, and intervention packages*. Geneva: World Health Organization, 1994.
10. Wieser HG, Engel J, Williamson PD. Surgically remediable temporal lobe syndromes. In *Surgical treatment of the epilepsies*. 2nd ed. Edited by Engel J. New York: Raven Press. 1993:49-63.
11. Engel J. Clinical neurophysiology, neuroimaging, and the surgical treatment of epilepsy. *Current opinion in neurology and neurosurgery* 1993;6:240-249.
12. Willmann O, Wennberg R, May T, Woermann FG, Pohlmann-Eden B. The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy: a meta-analysis. *Seizure* 2007;16:509–520.
13. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311–318.
14. Arruda F, Cendes F, Andermann F, et al: Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal. *Ann Neurol* 40:446-450, 1996
15. Wieser HG, Ortega M, Friedman A, et al: Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2003;98:751-763.
16. Clusmann H, Kral T, Gleissner U, et al: Analysis of different types of resection for pediatric patients with temporal lobe epilepsy. *Neuro-surgery* 2004;54:1-13.
17. Mohamed A, Wyllie E, Ruggieri P, et al: Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery. *Neurology* 2001;56:1643-1649.
18. Salanova V, Markand O, Worth R, et al: Presurgical evaluation and surgical outcome of temporal lobe epilepsy. *Pediatr Neurol* 1999;20:179-184.
19. Theodore WH. Recent advances and trends in epilepsy imaging: pathogenesis and pathophysiology. *Rev Neurol Dis* 2004;1:53–59
20. Diehl B, LaPresto E, Najm I, Raja S, Rona S, Babb T, Ying Z, Bingaman W, Luders HO, Ruggieri P. Neocortical temporal FDG-PET hypometabolism correlates with temporal lobe atrophy in hippocampal sclerosis associated with microscopic cortical dysplasia. *Epilepsia* 2003;44:559–564.
21. Knowlton RC, Laxer KD, Klein G, Sawrie S, Ende G, Hawkins RA, Aassar OS, Soohoo K, Wong S, Barbaro N. In vivo hippocampal glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;57:1184–1190.

22. Semah F, Baulac M, Hasboun D, Frouin V, Mangin JF, Papageorgiou S, Leroy-Willig A, Philippon J, Laplane D, Samson Y. Is interictal temporal hypometabolism related to mesial temporal sclerosis? A positron emission tomography/magnetic resonance imaging confrontation. *Epilepsia* 1995;36:447–456.
23. Uijl SG, Leijten FS, Arends JB, Parra J, Huffelen AC, Moons KG. The Added Value of [18F]-Fluoro-D-deoxyglucose Positron Emission Tomography in Screening for Temporal Lobe Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2007;48:2121–2129.
24. Hashiguchi K, Morioka T, Yoshida F, Kawamura T, Miyagi Y, Kuwabara Y. Thalamic hypometabolism on FDG-positron emission tomography in medial temporal lobe epilepsy. *Neurological research* 2007;29:215-222.
25. DlugosDJ, JaggiJ, O'ConnorWM. Hippocampal cell density and subcortical metabolism in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 508–41350
26. Oikawa H, Sasaki M, Tamakawa Y. The circuit of Papez in mesial temporal sclerosis: MRI. *Neuroradiology* 2001;43:205–210
27. Newberg AB, Alavi A, BerlinJ. Ipsilateral and contralateral thalamic hypometabolism as a predictor of outcome after temporal lobectomy for seizures. *J Nucl Med* 2000;41:1964–1968
28. Manno EM, Sperling MR, DingX. Predictors of outcome after anterior temporal lobectomy: Positron emission tomography. *Neurology* 1994;44:2331–2336
29. O'Brien TJ, Hicks RJ, Ware R, Binns DS, Murphy M, Cook MJ. The Utility of a 3-Dimensional, Large-Field-Of-View, Sodium Iodide Crystal-Based PET Scanner in the Presurgical Evaluation of Partial Epilepsy. *J Nucl Med* 2001; 42:1158 –1165
30. Bouilleret V, Semah F, Chassoux F. Basal ganglia involvement in temporal lobe epilepsy: a functional and morphologic study. *Neurology* 2008; 70: 177–184.