



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**"DIFERENCIA DEL GROSOR DEL CUERPO CALLOSO ENTRE
PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL ASOCIADA A
ESCLEROSIS MESIAL TEMPORAL Y PACIENTES CON CRISIS
PSICÓGENAS NO EPILÉPTICAS".**

TESIS

PARA OBTENER TITULO DE ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA
PRESENTA:

DRA. LAURA MARCELA ALVIS CASTAÑO

ASESOR DE TESIS:
DR. VICTOR HUGO GOMEZ ARIAS

No. Protocolo 305-2016

2016.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por ser el mejor ejemplo y ser los mayores impulsores en mi vida, particularmente en mi carrera.

A mis hermanas, siempre leales, que sin su apoyo y compañía el camino no sería el mismo.

A la Dra. Núñez por ser un ejemplo a seguir en la Neurología y por siempre compartirnos su experiencia y conocimiento.

A mis compañeros en formación, por las experiencias vividas y por las enseñanzas durante la residencia en especial a Erick, por su apoyo.

A los médicos neurólogos que me apoyaron durante mi adiestramiento como neuróloga: Dr. Gómez Arias, Dr. Sauri Suárez, Dr. Plascencia Alvarez, Dra. Quiñones Aguilar y Dr. Aguilar Juárez.

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CMN 20 DE NOVIEMBRE

DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y DIRECTORA DE TESIS
ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA CLINICA

DR. VICTOR HUGO GOMEZ ARIAS
ASESOR DE TESIS
ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA CLINICA

DRA. LAURA MARCELA ALVIS CASTAÑO
TESISTA

INDICE

1. Índice.....	4
2. Resumen.....	5
3. Introducción.....	6
4. Antecedentes.....	17
5. Planteamiento del problema.....	19
6. Justificación.....	20
7. Hipótesis.....	20
8. Objetivo General.....	21
9. Objetivos específicos.....	21
10. Metodología de la investigación.....	21
10.1 Diseño y tipo de estudio	
10.2 Población de estudio	
10.3 Universo de trabajo	
10.4 Tiempo de ejecución	
10.5 Criterios de inclusión y de exclusión	
10.6 Tipo de muestreo y metodología para tamaño de la muestra	
10.7 Descripción operacional de las variables	
11. Aspectos éticos y de bioseguridad.....	26
12. Análisis estadístico.....	27
13. Resultados.....	28
14. Discusión.....	32
15. Perspectivas.....	33
16. Anexos.....	34
17. Bibliografía.....	35

RESUMEN

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas de mayor prevalencia en la población mexicana. Aproximadamente de uno a dos millones de mexicanos la padecen, siendo la epilepsia de lóbulo temporal hasta el 70% del total de las epilepsias focales. Sabemos que hasta un 40% de los pacientes con epilepsia de lóbulo temporal se asocia a esclerosis mesial temporal y que estos pacientes presentan farmacorresistencia y requerirán muy posiblemente de un tratamiento quirúrgico. En el estudio preoperatorio del paciente candidato a cirugía de epilepsia el primer paso es descartar la presencia de pseudo refractariedad, siendo la primera causa de esta condición las crisis psicógenas no epilépticas. En estudios recientes se han asociado cambios en el grosor del cuerpo caloso en pacientes con epilepsia, incluyendo aquellos con epilepsia del lóbulo temporal asociada a esclerosis mesial temporal. Nuestro estudio busca conocer si existe diferencia de este parámetro entre pacientes con crisis psicógenas no epilépticas y los de epilepsia del lóbulo temporal asociada a esclerosis mesial. Por lo que se realizará medición del grosor del cuerpo caloso en RM de cerebro en pacientes con diagnóstico confirmado de ambas condiciones para determinar si existe diferencia significativa que pudiera ser utilizada en un futuro como auxiliar en el diagnóstico diferencial.

INTRODUCCION

La epilepsia se define como una predisposición permanente del cerebro para generar crisis no provocadas y por las consecuencias biológicas, sociales y psicológicas de esta condición. La epilepsia es la condición neurológica más común que afecta a cualquier edad. Se estima que hay más de 50 millones de casos a nivel mundial y es la patología más vista en la consulta externa de Neurología. La prevalencia varía de país a país siendo de 4-22 por 1000 casos. En Latinoamérica se ha documentado una prevalencia de 14-57 casos en 1000 personas y solamente un consumo del 7% de los antiepilépticos utilizados a nivel mundial se consumen en Latinoamérica.

La epilepsia se presenta a cualquier edad aunque presenta un pico en los extremos de la vida. Predomina mínimamente en hombres. En algunos estudios se observó menor prevalencia en asiáticos y mayor en afroamericanos así como una correlación positiva al presentar menor estatus socioeconómico.

La epilepsia se clasifica de acuerdo al tipo de crisis, la etiología y la localización. Las crisis actualmente se clasifican en focales (previamente parciales) y que se hacen bilaterales (generalizadas), siendo las focales el 70% de las crisis. La etiología se clasifica en genética (21-43%), estructural (33-42%) y desconocida (14-37%). La localización se divide de acuerdo al lóbulo afectado desde el más frecuente al menos común: temporal, frontal, parietal, occipital, no localizada.

Dentro del rubro de localización de la epilepsia, la más frecuente en un 40% es la epilepsia del lóbulo temporal.

ESCLEROSIS MESIAL TEMPORAL

La epilepsia del lóbulo temporal tiene una prevalencia de 15 a 18 por 1000 casos. Alrededor de 60-80% de los casos tienen buen pronóstico a largo plazo, mientras que 20-40% responderán parcialmente. La epilepsia del lóbulo temporal se divide en mesial (mesial) o lateral, siendo la mesial la más frecuente, dando lugar a 60% de los casos y ocasionada en la mayoría de ellos por esclerosis del hipocampo (50-70% de los casos).

La esclerosis mesial se define como la combinación de pérdida neuronal del 30% o más y la proliferación glial del hipocampo con reorganización neuronal. Patológicamente se describe como un hipocampo encogido e indurado, que afecta en diferentes grados primordialmente a las células piramidales en el hilus del giro dentado a nivel de CA1 y CA3. Los cambios que se identifican son pérdida de interneuronas inhibitorias, reorganización de receptores de neurotransmisores, alteración en sistemas de segundos mensajeros e hiperexcitabilidad de las células granulosas.

El modelo para el estudio de la epilepsia del lóbulo temporal más aceptado es el del estado epiléptico en ratones, a los que se les aplica

pilocarpina o pentilentetrazol (PTZ) para inducir crisis generalizadas tónico-clónicas que no ceden. Se ha visto que después de este único evento, se presenta una fase latente sin crisis, antes de presentar un periodo de crisis recurrentes de manera crónica. Se ha observado que el PTZ induce estrés oxidativo y depleta las defensas antioxidantes incrementando la peroxidación lipídica en el cerebro de las ratas mediante la activación de caspasas 3, que dan lugar a muerte neuronal por apoptosis y disminuye el receptor GABB1 en neuronas en el hipocampo y así se incrementa la hiperexcitabilidad de las mismas .

La esclerosis mesial puede producirse por diferentes motivos: trauma, agresión perinatal, malformaciones del hipocampo o crisis febriles (alteración genética en SC1A) .

Histológicamente, la esclerosis hipocampal se clasifica según la ILAE en: tipo 1 (gliosis y afección CA1 y poco CA4 y CA3), tipo 2 (gliosis y afección de CA1) y tipo 3 (gliosis y afección de CA4). La clasificación tiene valor pronóstico, siendo la tipo 1 la más frecuente y la de mejor pronóstico postoperatorio.

El síndrome de epilepsia por esclerosis mesial se restringe a pacientes con atrofia del hipocampo y/o alteración en la intensidad en resonancia magnética, con cuadro clínico sugestivo de localización temporal medial y actividad epileptiforme temporal en el electroencefalograma, ya que se ha demostrado esclerosis mesial en pacientes sanos.

CUADRO CLINICO

En la mayoría de los casos de epilepsia temporal mesial, se ha asociado un primer insulto temprano, mismo que se presenta ya sea como crisis febriles, crisis epiléptica focal, infección del sistema nervioso, trauma craneoencefálico, entre otros, en los primeros cinco años de vida, seguido de un largo tiempo sin manifestaciones hasta que se presentan las crisis.

Aproximadamente 80% de las crisis focales discognitivas provienen de estructuras temporales y hasta 90% son de semiología mesial temporal.

Las crisis epilépticas por EMT presentan semiología originada en las estructuras temporolímbicas y los circuitos de corteza prefrontal, amígdala, giro del cíngulo y de los ganglios basales. Las crisis pueden ser autonómicas, discognitivas con o sin automatismos, psíquicas, con alteración de lenguaje, con o sin generalización secundaria. Las crisis autonómicas pueden presentarse con sensación de malestar epigástrico, palidez de piel y mucosas, piloerección, rubicundez facial, midriasis, taquicardia y taquipnea. Las crisis discognitivas se manifiestan por detención de una actividad, mirada fija y cambios en el estado de conciencia como agitación, desorientación o confusión. Los automatismos pueden ser oroalimentarios o manuales. Las crisis psíquicas se caracterizan por episodios de sensación de lo ya vivido (*déjà vu*) o de lo nunca vivido (*jamais vu*). En casos de afección del

lenguaje, el paciente puede presentar afasia cuando la afección es del lóbulo temporal dominante. Las crisis que secundariamente se generalizan pueden estar presentes hasta en 50% de los casos.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la EMT se realiza predominantemente con resonancia magnética, mostrando en 85-90% de los casos disminución del volumen hipocampal que se identifica en las secuencias T1 o T2, en vista coronal oblicua, observándose asimetría entre los hipocampos ya sea de forma visual o con volumetría. En la resonancia magnética se puede ver hiperintensidad en secuencia T2 FLAIR en cortes coronales. En 40-60% de los pacientes, se observan signos indirectos como dilatación del cuerno temporal, pérdida de la arquitectura del hipocampo, tálamo, fórnix y cuerpo mamilar, mismos que se relacionan con vías al hipocampo.

En casos complicados se puede utilizar la RM de 3 o 7 Teslas para incrementar la sensibilidad o identificar las digitaciones en la cabeza del hipocampo que sugiere atrofia focal. Es imprescindible buscar lesiones extratemporales, mismas asociadas en 15% de los casos.

La volumetría se utiliza en casos difíciles en los que la observación deja dudas, sobre todo en casos de EMT bilateral, que se presenta en 19% de los casos. La volumetría es un auxiliar para valorar la lateralización de las crisis, la expectativa quirúrgica y la selección de

pacientes que requieran estudios invasivos preoperatorios. Es importante tomar en cuenta que se han observado cambios atróficos hipocampales en depresión y en etapas tempranas de Alzheimer. Para diagnosticar esclerosis hipocampal mediante volumetría el estándar de tamaño utilizado es de 2.78-3.91 cm.?

Otro importante auxiliar de diagnóstico de EMT es el uso de espectroscopia, mediante la cual podemos encontrar disminución en la concentración de NAA, en la relación NA/Cr, NAA/Cho y NAA/Cho+Cr, así como astrocitosis reactiva y aumento del pico de LL.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la epilepsia es con farmacoterapia, que se elige de acuerdo a si la epilepsia es focal o generalizada.

En las epilepsias focales como en la EMT, se utilizan carbamacepina (CBZ) levetiracetam (LEV), fenitoina (PHT) y zonisamida (ZNS) como primera opción. Como segunda opción se utilizarían valproato de magnesio (VPA), gabapentina (GBP), lamotrigina (LTG), oxcarbacepina (OXC), fenobarbital (PB) y vigabatrina (VGB) siendo la lamotrigina de primera elección en los adultos y la OXC en niños. En las epilepsias generalizadas tónico-clónicas se utilizan CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM y VPA, CBZ en niños. En epilepsia con componente mioclónico el tratamiento es con VPA y TPM y en epilepsia

con componente de ausencia, el tratamiento de primera elección es VPA y etosuximida.

FARMACORRESISTENCIA

La ELT es la más comúnmente asociada a farmacorresistencia y con ello la que mejor responde a cirugía de epilepsia. La epilepsia refractaria o farmacorresistente se define como crisis recurrentes pese a 12 meses de tratamiento bien administrado y bien tolerado con al menos 2 antiepilépticos adecuados para el tipo de crisis en monoterapia o en combinación a dosis máxima.

Los mecanismos subyacentes en la ELT para farmacorresistencia son: sobreexpresión de glicoproteína-P codificada en gen MDR1, transportadores en endotelio y circundante al foco epiléptico, pérdida de sensibilidad a los antiepilépticos en los receptores de sodio y GABA y las crisis recurrentes que dan lugar a una cascada de eventos que incluyen daño neuronal, ramificaciones axonales y formación de sinapsis aberrantes glutamérgicas.

Hay factores de riesgo identificados que pueden incrementar el riesgo de una epilepsia refractaria como: alteración psiquiátrica, múltiples tipos de crisis, síndromes electroclínicos, causa estructural y exploración neurológica anormal.

Se han identificado factores que pueden predecir farmacorresistencia en la EMT como el inicio temprano de las crisis, más de 10 crisis al mes antes del inicio del tratamiento y alteraciones en el EEG .

Ante el probable diagnóstico de una epilepsia refractaria, es esencial descartar la pseudofarmacorresistencia, que se define como la condición en la cual las crisis persisten debido a la caracterización inadecuada del tipo de crisis, dosis insuficiente o mala combinación de antiepilépticos, no evitar factores precipitantes de crisis como privación de sueño o desapego al tratamiento, así como la presencia de crisis no epilépticas, especialmente las psicógenas (25% de casos de pseudofarmacorresistencia) .

Dado que las crisis psicógenas son la causa más común de pseudofarmacorresistencia después del mal apego al tratamiento, son una patología importante a descartar.

Habitualmente para diferenciar una de la otra nos guiamos con la presentación clínica, el electroencefalograma y en casos muy complejos, se puede recurrir al videoelectroencefalograma. Sin embargo podemos ver que la presentación clínica descrita, en ocasiones no es precisa o no queda clara, el electroencefalograma puede ser normal aún después de una crisis epiléptica y el videoelectroencefalograma no está al alcance de todos los hospitales y es un recurso altamente costoso.

CRISIS PSICOGENAS NO EPILEPTICAS

La prevalencia de desórdenes psiquiátricos es mayor en personas con epilepsia: depresión en 30%, ansiedad 10-25% y psicosis del 2-7%, además de riesgo de suicidio 3 veces mayor. Las crisis no epilépticas psicógenas se acompañan de epilepsia del lóbulo temporal en 10-60 % de los casos dependiendo la fuente consultada. Son factores de riesgo para crisis no epilépticas en pacientes con epilepsia: mujer, poca memoria visual, y bajo IQ. Se reporta en la literatura que hasta 30% de los pacientes con epilepsia refractaria atendidos en centros de referencia presentan crisis psicógenas no epilépticas sin epilepsia y se estima que su incidencia es de 1.4/100 000 habitantes.

Las crisis no epilépticas psicógenas o fenómenos paroxísticos no epilépticos se definen como eventos paroxísticos autolimitados, caracterizados por alteraciones mente/cuerpo manifestadas con movimientos, sensaciones o comportamiento de etiología psicológica. Se parecen clínicamente a las crisis epilépticas, sin embargo difieren ya que las crisis epilépticas son manifestaciones de una descarga neuronal sincrónica cortical anormal usualmente visualizada por EEG. Anteriormente denominadas pseudocrisis o histeroepilepsia, actualmente son términos en desuso por su ambigüedad y sentido peyorativo.

El cuadro de crisis no epilépticas psicógenas está relacionado con conflictos y factores estresantes, manifestados como resultado de un

conflicto inconsciente. Se ha relacionado a factores psicoanalíticos (inconsciente), biológicos (disminución de comunicación interhemisférica, exceso de cortisol y alteraciones neuropsicológicas). La teoría del aprendizaje plantea que síntomas aprendidos en la infancia son imitados a mayor edad como método para lidiar con un conflicto.

El cuadro clínico es variable. Se caracteriza por movimientos de extremidades asincrónicos, conducta evitativa durante el evento, ojos cerrados durante la crisis, desencadenante emocional/situacional, inicio gradual y cese similar, llanto durante la crisis, mordedura de lengua habitualmente en la punta y no a los lados y duración prolongada (más de 2-3min). Otros datos son preservación de la conciencia durante la crisis, movimiento ocular, habilidad de modular la intensidad de los síntomas. El estándar de oro para la diferenciación sigue siendo el videoelectroencefalograma (VEEG).

El VEEG consiste en una grabación electroencefalográfica que registra la actividad cortical mientras se monitorea el evento del paciente. Habitualmente el VEEG pre, ictal y postictal es normal, sin embargo 30% demuestran alteraciones focales. Es importante valorar si éstas se asocian o no a la sintomatología (fenómenos como parestesias, alucinaciones olfatorias o autonómicas que pudieran ser epilépticas de origen frontal o temporal).

La prolactina sérica es un marcador que se ha utilizado para diferenciar las crisis psicógenas de las crisis epilépticas generalizadas o

parciales complejas, obtenida a los 10-20 min de ocurrido el evento encontrándose elevada en 60% crisis generalizadas tónico-clónicas y en 40% de las discogitivas, aunque se ha visto que también puede estar elevada en síncope y en algunas otras patologías. Otro estudio utilizado ha sido la medición de la variabilidad cardiaca, aún poco estudiada y poco sensible.

En cuanto a la neuroimagen, se han visto algunas alteraciones estructurales como esclerosis mesial sin embargo no explican la sintomatología, y se ha visto que en la epilepsia puede haber disminución del volumen del cuerpo calloso, que amerita mayor estudio.

En el estado conversivo motor, la resonancia magnética funcional ha mostrado mayor conectividad entre la amígdala derecha y el área motora suplementaria ipsilateral así como hipoactividad en la unión temporoparietal y regiones límbicas. De acuerdo a esto, se han postulado alteraciones de control ejecutivo cognitivo-emocionales como mecanismo de producción.

Hay factores que orientan a un peor pronóstico como son: edad adulta, presencia de epilepsia o comorbilidad psiquiátrica, fenomenología de crisis violenta, dependencia y relaciones interpersonales pobres 28.

El tratamiento de las crisis no epilépticas psicógenas es un manejo integral: psicoterapia, farmacoterapia y otras intervenciones. La

psicoterapia cognitivo-conductual es la que se ha visto más efectiva, después la psicodinámica y en estudios pequeños se habla sobre terapia psicoeducacional e hipnosis. Dado que muchos de los pacientes cursan con ansiedad o depresión, su tratamiento es básico, actualmente con los inhibidores de recaptura de serotonina, que son los más utilizados.

ANTECEDENTES

El cuerpo calloso es la comisura más grande en el sistema nervioso. Tiene 10 cm de largo y cuenta con una rodilla, tronco y esplenio siendo el grosor medio en edad reproductiva? de 4-6 mm y de 8-10 mm en su porción más gruesa (esplenio).

El cuerpo calloso tiene la función de facilitar la comunicación interhemisférica. El cuerpo calloso auxilia en movimientos y habilidad bimanual, modalidad auditiva bilateral, lenguaje, cognición, percepción de la causalidad e integración.

Para mediar información, aún se desconoce si mantiene procesamiento independiente o si únicamente comparte información de un hemisferio al otro. Mantiene conexiones en el rostro con la corteza frontobasal, en la rodilla con la corteza prefrontal, en el istmo con giros pre y postcentrales y en el esplenio con corteza parietal posterior, occipital y temporal medial.

Se ha visto reducción del tamaño del cuerpo calloso con la edad, predominantemente en la rodilla y rostro de manera fisiológica sin

embargo hay patologías relacionadas a la disminución de su grosor como: prematurez, deterioro cognitivo leve y demencias, trauma, PCI, ELA, esclerosis múltiple, enfermedad vascular, Huntington, tumores, TDAH, autismo, dislexia, esquizofrenia y Tourette 42.

La morfología del cuerpo calloso refleja la capacidad para comunicación hemisférica y se ha visto disminución de su grosor en epilepsias generalizadas.

En estudios previos, se ha observado asociación entre epilepsia mesial temporal y la disminución del grosor del cuerpo calloso a nivel del esplenio (donde pasan conexiones a lóbulo temporal) sugiriendo atrofia secundaria a degeneración walleriana que se extiende hasta el cuerpo calloso. En un estudio se compararon pacientes postoperados libres de crisis y controles sugiriendo que pese al procedimiento el daño no corrige posteriormente. En la EMT se ha visto no solamente disminución del grosor del cuerpo calloso sino también a nivel frontal y atrofia generalizada. Esto sugiere que las alteraciones anatómicas no sólo se limitan a la zona epileptógena.

También se ha visto en la literatura relación entre el grosor del cuerpo calloso con el intelecto predominantemente en epilepsia temporal de inicio temprano y con mayor afección si es del hemisferio izquierdo.

Esta afección a nivel de cuerpo calloso tiene consecuencias clínicas, como deterioro en la solución de problemas, alteraciones en memoria inmediata y deterioro en habilidades psicomotoras y motoras finas, especialmente en epilepsia mesial de inicio temprano.

Así mismo, se han postulado diferentes teorías de cómo es afectado el cuerpo calloso en las epilepsias. En algunos estudios se habla de edema vasogénico al momento de la crisis, sin embargo en estudios nuevos se ha asociado a alteración en el metabolismo y transporte iónico resultando en vacuolización de la mielina reversible y edema intramielínico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia del lóbulo temporal mesial es el tipo de epilepsia más común y la que más se asocia a farmacorresistencia. La presentación clínica frecuentemente puede crear confusión con crisis no epilépticas psicógenas. Es importante la diferenciación entre crisis epilépticas y no epilépticas pues difieren en el tratamiento y el pronóstico. En los centros hospitalarios de tercer nivel de atención médica en el mundo, como el CMN 20 de Noviembre, se atienden pacientes con epilepsias refractarias. En la literatura se reporta que gran parte de la epilepsia refractaria es debida a la epilepsia temporal mesial por lo que detectar una verdadera farmacorresistencia, y no pseudofarmacorresistencia por crisis psicógenas, es fundamental, ya que esto nos permitirá una mejor elección del tratamiento.

JUSTIFICACION

En los centros de referencia de epilepsia como este CMN 20 de Noviembre, la epilepsia farmacorresistente es de las principales causas de referencia. Hasta un 30% de estos pacientes corresponden a crisis no epilépticas psicógenas y a menudo es difícil diferenciar esta condición de verdaderas epilepsias refractarias como las del lóbulo temporal asociadas a esclerosis mesial temporal que es la principal causa de epilepsia refractaria. En este estudio se busca conocer si existen diferencias en el grosor del cuerpo caloso que pudieran en un futuro utilizarse como auxiliar en el diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas del lóbulo temporal y crisis no epilépticas psicógenas.

HIPOTESIS

H1: Existe diferencia significativa en el grosor del cuerpo caloso entre pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis mesial temporal y pacientes con crisis psicógenas no epilépticas.

H0: No hay diferencia en el grosor del cuerpo caloso en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal secundaria a esclerosis mesial y en pacientes con crisis psicógenas no epilépticas.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe diferencia entre el grosor del cuerpo calloso en personas con epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis mesial temporal y personas con crisis psicógenas no epilépticas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer si alguno de los factores demográficos se relaciona con el grosor del cuerpo calloso (sexo, edad)
2. Conocer si alguno de los factores relativos a la enfermedad se relaciona con el grosor del cuerpo calloso (lateralidad del foco epiléptico, frecuencia de crisis, tiempo de diagnóstico)
3. Conocer qué región anatómica del cuerpo calloso (rodilla, cuerpo o esplenio) disminuye más de tamaño en relación a la enfermedad.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

DISEÑO

- Transversal, observacional, descriptivo, retrolectivo, comparación de casos.

POBLACION DE ESTUDIO

- Pacientes con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal asociada a esclerosis mesial temporal y pacientes con diagnóstico de crisis psicógenas no epilépticas; atendidos en el Servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE.

UNIVERSO DE TRABAJO

- Pacientes atendidos en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre de 2015-2016.

TIEMPO DE EJECUCION

- Tres meses.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes mayores de 18 años hombres y mujeres con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal corroborada por EEG o VEEG y esclerosis mesial temporal corroborada por RM de cerebro
- Pacientes mayores de 18 años hombres y mujeres con diagnóstico de crisis no epilépticas psicógenas corroboradas por VEEG y que cuenten con estudio de RM de cerebro.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Presencia simultánea de crisis no epilépticas psicógenas y epilepsia
- Pacientes con trastornos del desarrollo del cuerpo calloso corroborado por RM de cerebro
- Pacientes con diagnóstico de otras condiciones que afecten el grosor del cuerpo calloso
 - Esclerosis múltiple
 - Demencias degenerativas
 - Enfermedad vascular cerebral

METODOLOGIA PARA CALCULO DE MUESTRA Y TAMAÑO

Se considera una población conocida de 99 pacientes con epilepsia de lóbulo temporal asociada a esclerosis mesial temporal y 47 con crisis psicógenas no epilépticas en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre, para un poder muestral de 0.90 y un error tipo I de 0.05, considerando que hasta el 90% de pacientes con epilepsia tienen cambios en la variable en estudio, es utilizable la fórmula para proporciones en poblaciones finitas

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 Npq}{e^2(N - 1) + Z_{\alpha}^2 pq}$$

En donde

Z_α = 1.65 (para un poder muestral de 0.90)

N = Tamaño de la población

$$p = 0.9$$

$$q = 1-p$$

$$i = \text{error previsto} = 0.05$$

Se requiere una muestra de 51 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal asociada a esclerosis mesial temporal y 34 pacientes con crisis psicógenas no epilépticas.

DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- **Epilepsia del lóbulo temporal**

Definición Conceptual. Es la presencia crónica y recurrente de fenómenos paroxísticos que se originan por descargas neuronales excesivas de la corteza del lóbulo temporal.

Definición Operacional: Diagnóstico por EEG previamente realizado y presencia clínica de crisis epilépticas con semiología de lóbulo temporal

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: Dicotómica (Presencia /ausencia de epilepsia)

- **Esclerosis mesial temporal**

Definición Conceptual. Es la pérdida neuronal y gliosis del hipocampo y estructuras adyacentes.

Definición Operacional: Diagnóstico por RM de cerebro previamente realizada con presencia de signos directos (Aumento de intensidad del hipocampo en secuencia FLAIR y disminución de volumen hipocampal)

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: Dicotómica (Presencia /ausencia de EMT)

- **Crisis psicógenas no epilépticas**

Definición Conceptual. Es la presencia recurrente de sucesos paroxísticos que pueden simular crisis epilépticas y que tienen su origen en trastornos psiquiátricos.

Definición Operacional: Diagnóstico por VEEG previamente realizado con presencia de crisis convulsivas sin correlación electroclínica

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: Dicotómica (Presencia /ausencia de CPNE)

VARIABLES DEPENDIENTES:

Definición Conceptual. Es el tamaño resultante del número total de fibras nerviosas que discurren por el haz que comunica ambos hemisferios cerebrales.

Definición Operacional: Es el grosor medido en RM de cerebro previamente realizada en 3 puntos del cuerpo calloso (rodilla, cuerpo y esplenio)

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Continua

Unidad de medición: Milímetros

ASPECTOS ETICOS Y CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

El estudio se ajustará a los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki y por la institución en materia de investigación clínica..

En cuanto a bioseguridad, considerando que únicamente se hará recolección de información del expediente clínico, no existe ningún riesgo para el paciente, el estudio se ajustará al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud", Título segundo, Capítulo 1, Art. 17, referente a una "investigación sin riesgo" ya que se trata de un estudio que contempla investigación documental retrospectiva.

TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR

Del registro de pacientes del servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre se identificarán a los pacientes con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal, seleccionando los expedientes clínicos que se ajusten a los criterios de selección que hayan sido atendidos entre el año 2010 y 2015.

Se identificarán también a los pacientes con diagnóstico de crisis psicógenas no epilépticas, seleccionando los expedientes clínicos que se

ajusten a los criterios de selección que hayan sido atendidos entre el año 2010 y 2015.

Del expediente clínico físico y del electrónico de ambos grupos se identificarán las resonancias magnéticas de cerebro disponibles a través del PACS del hospital. Se identificará en secuencia T1, los cortes sagitales que correspondan a la línea media anatómica y en esa imagen, con la herramienta incorporada en el software, se medirá en sentido longitudinal??? el cuerpo callos en 3 puntos: punto medio del cuerpo, rodilla y esplenio.

ANALISIS ESTADISTICO

Utilizaremos el programa estadístico SPSS v.20.0 para Windows. Para el análisis de comparación, considerando el tamaño de las muestras y la desproporción entre ellas, utilizaremos U de Mann Whitney para comparación de muestras no paramétricas de tamaños arbitrarios. Para los objetivos secundarios haremos análisis de correlación con Rho de Spearman y correlación de Pearson de acuerdo al tipo de variable. Consideraremos significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS

ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS

Se obtuvieron datos de un total de 63 casos con diagnóstico de ELT mesial y 44 pacientes sin epilepsia con crisis psicógenas. Para la realización de este estudio, se realizó un análisis estadístico de de 4 variables utilizando un análisis descriptivo, medidas de tendencia central y de dispersión, así como proporciones; se realizaron tablas, curvas y otros gráficos.

DATOS DEMOGRAFICOS CRISIS PSICOGENAS

Obtuvimos información de 44 pacientes, de los cuales 39 eran mujeres, 5 hombres, con una edad promedio de 43 ± 13 años. ras un análisis grafico de esta variable, observamos una distribución de los casos que va de los 20 años hasta los 69 años, teniendo claramente la mayor cantidad de los casos entre los 40 y los 60 años de edad. Todos los pacientes alguna vez tuvieron diagnóstico de epilepsia y de éstos 39 fueron tratados con FAES.

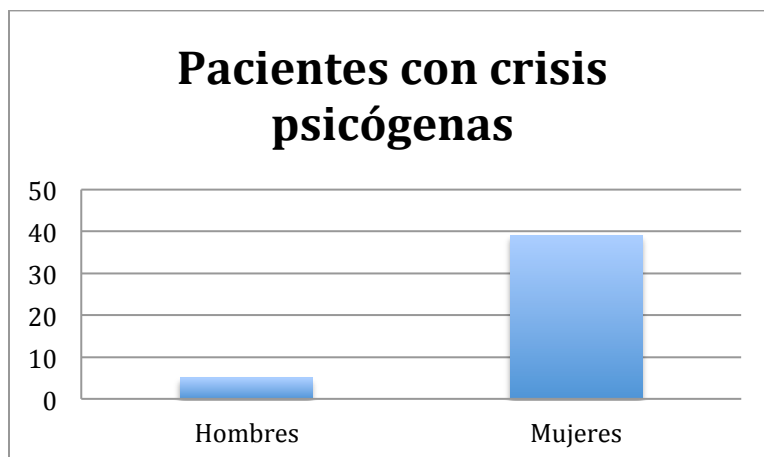


Tabla 1. Comparación de variables entre grupo de crisis psicógenas y epilepsia

Variable	Psicógenas	Epilepsia	Valor p
Número pacientes	44	63	NS
Edad ($\mu \pm DE$)	43.4 \pm 13.5	41.4 \pm 12	NS
Género (H/M)	5/39	42/21	NS
Faes (sí/no)	39/0	63/0	NS

DATOS DEMOGRAFICOS ELT

Obtuvimos información de 63 pacientes, de los cuales 21 eran mujeres, 42 hombres, con una edad promedio de 41.4 ± 12 años. tras un análisis grafico de esta variable, observamos una distribución de los casos que va de los 18 años hasta los 66 años, teniendo claramente la mayor cantidad de los casos entre los 30 y los 50 años de edad. De éstos, 29 tenían esclerosis mesial izquierda, 25 derecha y 5 bilateral. Se contó con 5 pacientes que se les había realizado cirugía. Todos los pacientes tomaban fármacos antiepilépticos solo 3 tomaban 1, 2 tomaban 2 y los demás tomaban 3 o más. La frecuencia de crisis fue la única variable significativamente relacionada con la disminución del grosor del cuerpo calloso.

Tabla 2. Grupo de ELT mesial y variables demográficas.

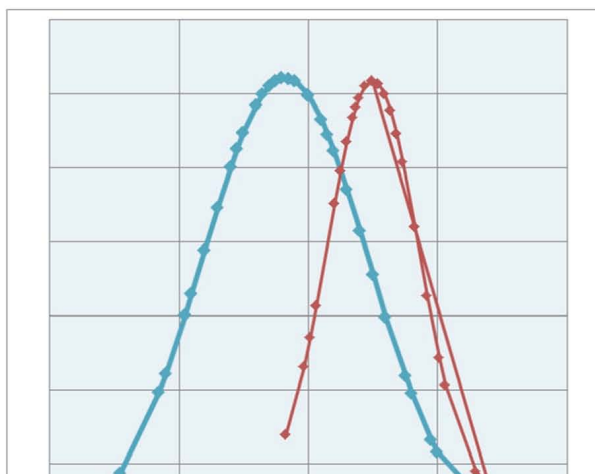
Variable	ELT mesial	Valor p
Edad ($\mu \pm DE$)	41.4 \pm 12	NS
Género (H/M)	42/21	NS
Faes (1 /2/3)	3/2/58	NS
EMT (der/izq/bilat)	25/29/9	NS
Cirugía (sí/no)	5/58	NS
Frecuencia de crisis (0-2/2-6/más de 6)	24/23/16	0.05
Tiempo de evolución (2 años/2-5/más de 5)	1/8/54	NS

RESULTADO FINAL

En cuanto al objetivo principal que era valorar la diferencia entre la medición del cuerpo calloso entre un grupo y otro se encontró que el grosor promedio del cuerpo calloso fue: rodilla 9.6 mm (DE 1.28), cuerpo 6.0mm (DE 0.74) y esplenio de 8.6 mm (DE 1.1). En los pacientes con crisis no epilépticas psicógenas, el grosor fue: rodilla 10.9 mm (DE 0.7), cuerpo 6.7 mm (DE 0.43) y esplenio 10.6 mm (DE 0.8). Comparamos los resultados mediante T-student encontrando diferencias significativas en los valores de esplenio ($p < 0.01$).

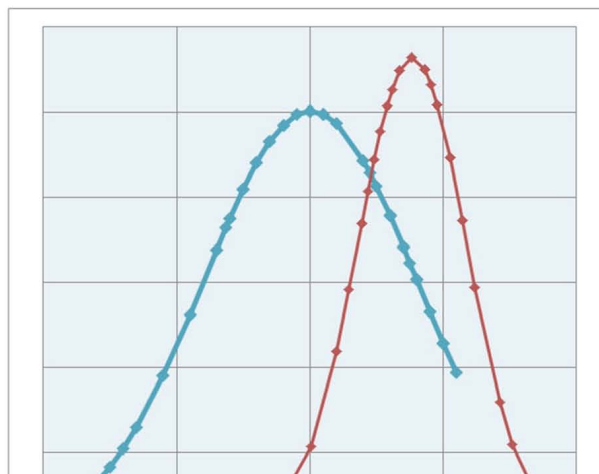
RODILLA

	Prom (mm)	DE (mm)	p
ELT	9.6	1.2	<0.1
CNEP	10.9	0.7	



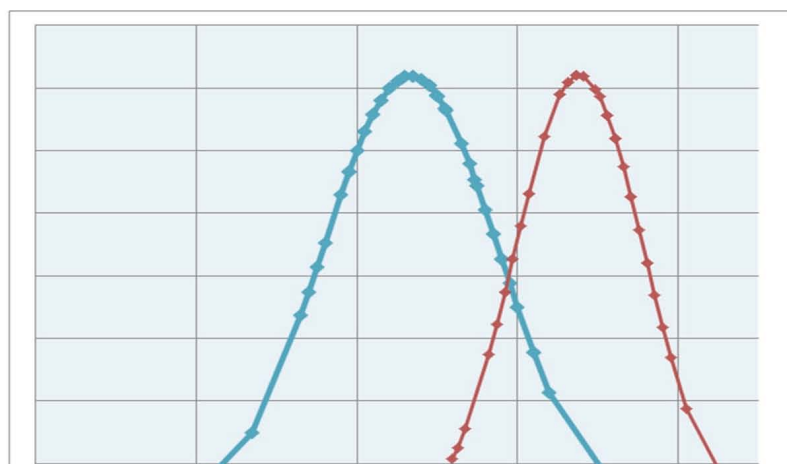
CUERPO

	Prom (mm)	DE (mm)	p
ELT	6.0	0.79	<0.1
CNEP	6.7	0.43	



ESPLENIO

	Prom (mm)	DE (mm)	p
ELT	8.6	1.1	<0.01
CNEP	10.6	0.8	



CONCLUSIONES

Existen diferencias significativas entre el grosor de la rodilla y el esplenio del cuerpo calloso de pacientes con ELT asociada a EMT y pacientes con CNEP sin epilepsia. Esta diferencia podría ser una herramienta útil para el diagnóstico diferencial.

DISCUSION

La epilepsia del lóbulo temporal mesial, hasta el día de hoy es la epilepsia más comúnmente observada en la consulta. No es infrecuente que esta sea farmacorresistente y que sea difícil hacer la diferenciación con crisis no epilépticas psicógenas.

Para diferenciar la ELT mesial de las crisis psicógenas se continua utilizando el videoelectroencefalograma como estándar de oro, pero pese a ello hay pacientes que pueden presentar epilepsia aún con un videoelectroencefalograma negativo, lo que nos complica el diagnóstico.

Al día de hoy se muestran sugerencias, las cuales continúan siendo series de casos aislados. La medición del grosor del cuerpo calloso es algo novedoso que puede auxiliar en pacientes en quienes hay duda diagnóstica y tienen una aparente farmacorresistencia. Será interesante la realización de estudios con mayor número de pacientes para valorar la asociación entre el grosor del cuerpo calloso y pacientes con crisis psicógenas.

PERSPECTIVAS

Los resultados servirán de base para la identificación de futuras investigaciones de la esclerosis mesial temporal, siendo causa común de epilepsia. Ayudará en la identificación del diagnóstico diferencial entre pacientes con epilepsia por esclerosis mesial temporal y pacientes con crisis no epilépticas psicógenas. También será auxiliar de estrategias diagnósticas, de logística en la referencia de pacientes con estas patologías enfermedad de hospitales de menor nivel de atención hacia el nivel de alta especialidad (CMN 20 de Noviembre).

ANEXO

Hoja de recolección de datos

A. Variables demográficas en grupo de epilepsia mesial temporal

Edad en años ____/ Género (1 H/ 2 M) ____/ Esclerosis mesial derecha o izquierda (1 D/2 I/3bilateral)/ Tiempo de evolución 1 menos de 2 años/ 2 2-5 años/ 3 más de 5 años_____/Tipo de crisis (1 discognitiva/ 2 discognitiva secundariamente generalizada) ____/ Cirugía 1(Sí/2 No)____/ Medicación (por cantidad 1/2/3/4 o más)/ Epilepsia (1 idiopática/2 estructural/ 3 de causa desconocida) Grosor del cuerpo calloso (1 2-4mm/ 2 4-6mm/3 8mm o más.

A. Variables demográficas en grupo de pacientes con crisis psicógenas no epilépticas

Edad en años ____/ Género (1 H/ 2 M) ____/ Medicación por cantidad 1/2/3/4 o más/ Grosor del cuerpo calloso (1 2-4mm/ 2 4-6mm/3 8mm) o más.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Fisher Robert et al, A practical clinical definition of epilepsy, *Epilepsia*, 55(4):475–482, 2014.
- ² Banerjee Poonam Nina, Filippi David, The descriptive epidemiology of epilepsy-a review, *Epilepsy Res.* 2009 July ; 85(1): 31–45.
- ³ Organización Panamericana de la Salud/ Informe sobre la Epilepsia en Latinoamérica[Internet]. OPS; 2001
- ⁴ Ibid 2
- ⁵ Berg A, Scheffer E, New concepts in classification of the epilepsies, *Epilepsia*, 52(6):1058–1062, 2011
- ⁶ Jallon Pierre, et al, Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study, *Epilepsia*, 42(4):464–475, 2001.
- ⁷ Gómez Volcy Michel, Epilepsia del lóbulo temporal mesial: fisiopatología, características clínicas, tratamiento y pronóstico, *Revista de Neurología*, Vol. 38, Nº. 7, 2004, págs. 663-667.
- ⁸ Connor SEJ, Jarosz JM. Magnetic Resonance Imaging of patients with epilepsy. *Clinical Radiology* 2001;56;787-801
Pereno Germán, Fisiopatología de la epilepsia del lóbulo temporal:revisión del proceso de muerte neuronal a la neuroplasticidad, *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, vol 2, núm 1, 2010, pp 46-57.
- ¹⁰ Kasperaviciute Dalia et al, Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A, *Brain* 2013: 136; 3140–3150.
- ¹¹ Thom M, Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review, *Neuropathology and Applied Neurobiology* (2014), **40**, 520–543.
- ¹² Cersósimo Ricardo, Flesler Santiago, Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Study of 42 children, *Seizure* 20 (2011) 131–137.
- ¹³ Ibid 9.
- ¹⁴ Vázquez Claudia y cols, Esclerosis temporal mesial: paradigma de la epilepsia de resolución quirúrgica, *Revista Argentina de Neurocirugía*, abr/jun 2008.
- ¹⁵ Ibid 7.
- ¹⁶ Valdivieso Oscar, Mota Verónica, Esclerosis temporal mesial, *Gac Méd Méx* Vol.141 No. 6, 2005.

- ¹⁷ Gupta G. Magnetic Resonance Imaging of temporal lobe epilepsy. Supplement Applied Radiology 2002. p. 22-29.
- ¹⁸ Alvarez-Linera Prado J, Structural magnetic resonance in epilepsy, *Radiología*. 2012;54(1):9-20.
- ¹⁹ Aravind Narayan Mohandas, Rose Dawn Bharath, Hippocampal volumetry: Normative data in the Indian population, *Ann Indian Acad Neurol*. 2014 Jul-Sep; 17(3): 267–271.
- ²⁰ Brandão LA, Domínguez RC. MR Spectroscopy of the brain. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA, USA; 2004. p. 80-90
- ²¹ Glauser Tracy et al, Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and síndromes, *Epilepsia*, **(*) :1–13, 2013.
- ²² Kwan Patrick et al, Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission Therapeutic Strategies, *Epilepsia*, 51(6):1069–1077, 2010.
- ²³ Chayasirisobhon Sirichai, The Mechanisms of Medically Refractory Temporal Lobe Epilepsy, *Acta Neurol Taiwan* 2009;18:155-160.
- ²⁴ Sánchez J, Centanaro M, Factors predicting the outcome following medical treatment of mesial temporal epilepsy with hippocampal sclerosis, *Seizure*. 2014 Jun;23(6):448-53.
- ¹ Kwan Patrick, Schachter Steven, Drug-resistant Epilepsy, *N engl JMed* 365;10 September 8, 2011.
- ²⁵ Jang Hyun, Psychiatric symptoms in temporal lobe epilepsy with left mesial hippocampal sclerosis, *Psychiatry Investig* 2015;12(2):274-277.
- ²⁶ Reuber, Markus et al, Are there physical risk factors for psychogenic non-epileptic seizures in patients with epilepsy? *Seizure*, Dec 2003, Vol 12, Issue 8, Pages 561-567.
- ²⁷ Gordon Pedro et al, A review of the clinical approach and challenges to psychogenic non-epileptic seizures, *Molecular & Cellular Epilepsy* 2014; 1: e369.
- ²⁸ Durrant Joseph et al, Prognosis and outcome predictors in psychogenic nonepileptic seizures, Hindawi Publishing Corporation, Vol 2011, Article ID 274736, 7 pages.
- ²⁹ W Curt LaFrance Jr, Psychogenic nonepileptic "seizures" or attacks? *Neurology* 75 July 6, 2010.
- ³⁰ Chinala Ali et al, Conversion disorder-mind versus body: A review, *Innov Clin Neurosci*. 2015;12(5–6):27–33.
- ³¹ Alsaadi, T. and Shahrour, T.M. (2014) Psychogenic Nonepileptic Seizures: What a Neurologist Should Know. *Health*, 6, 2081-2088.

- ³² Differentiating between nonepileptic and epileptic seizures, *Nature Reviews Neurology* 7, 210-220 (April 2011).
- ³³ Gedzelman Eva, LaRoche Suzette, Long-term video EEG monitoring for diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures, *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2014;10 1979–1986.
- ³⁴ Dickinson Philip, Looper Karl, Psychogenic nonepileptic seizures: A current overview, *Epilepsia*, 53(10):1679–1689, 2012.
- ³⁵ Asadi-Pooya AA, Neurobiological origin of psychogenic nonepileptic seizures: A review of imaging studies, *Epilepsy Behav.* 2015 Nov;52(Pt A):256-9.
- ³⁶ Baslet Gaston, Psychogenic on-epileptic seizures: a model of their pathogenic mechanism, *Review, Seizure* 20 (2011) 1–13.
- ³⁷ Smith Brian, Closing the Major Gap in PNES Research, *Epilepsy currents, Current Review in Clinical Science, Epilepsy Currents*, Vol. 14, No. 2 (March/April) 2014 pp. 63–67.
- ³⁸ Baslet Gaston et al, Treatment of psychogenic nonepileptic seizures: Updated review and findings from a mindful-based intervention case series, *Clin EEG Neurosci.* 2015 January ; 46(1): 54–64.
- ³⁹ Luders Eileen et al, The development of the corpus callosum in the healthy human brain, *The Journal of Neuroscience*, 18 August 2010, 30(33): 10985-10990.
- ⁴⁰ Bauer Gerhard, Ezbieta Ptonka-Poltorak, Corpus callosum and epilepsies, *Journal of Epileptology* • 2013 • 21 • 8.
- ⁴¹ Van der knaap Lisette, Va der Ham Ineke, How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review, *Behavioural Brain*, 2011.
- ⁴² Gupta E et al, Age related changes of corpus callosum by MRI in females, *The Internet Journal of Neurology*. 2009 Volume 13 Number 1.
- ⁴³ Luders Eileen, Positive correlations between corpus callosum thickness and intelligence, *NeuroImage* 37 (2007) 1457–1464
- ⁴⁴ Firat A, Tascioglu A, Evaluation og corpues callosim morphometry in aptients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, *Surgical & Radiologic Anatomy* . Jan2014, Vol. 36 Issue 1, p47-54. 8p.
- ⁴⁵ Firat A et al, Evaluation of corpus callosum morphometry in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, *Surgical & Radiologic Anatomy* . Jan2014, Vol. 36 Issue 1, p47-54. 8p.

⁴⁶ Kim H, Piao Z, Secondary White matter degeneration of the corpus callosum in patients with intractable temporal lobe epilepsy: a diffusion tensor imaging study, *Epilepsy Res.* 2008 Oct;81(2-3):136-42.

⁴⁷ Liu Min, Concha Luis, Mesial temporal sclerosis is linked with more widespread White matter changes in temporal lobe epilepsy, *Neuroimage: Clinical*, Volume 1, Issue 1, 2012, pages 99-105.

⁴⁸ O`Dwyer R, Wehner T, Differences in corpus callosum volumen and diffusivity between temporal and frontal lobe epilepsy, *Epilepsy Behav.* 2010 Nov;19(3):376-82.

⁴⁹ Schneider Christine et al, Relation of callosal structure to cognitive abilities in temporal lobe epilepsy, *Frontiers in Neurology*, Feb 2014, Vol 5, Article 16.

⁵⁰ Riley Jeffrey, Franklin David, Altered White matter integrity in temporal lobe epilepsy: association with cognitive and clinical profiles, *Epilepsia.* 2010 April ; 51(4): 536-545.

⁵¹ Hermann B, Hansen R, Neurodevelopmental vulnerability of the corpus callosum to childhood onset localization-related epilepsy, [Neuroimage.](#) 2003 Feb;18(2):284-92.

⁵² Oster Joel, Doherty Colin, Diffusion-weighted Imaging abnormalities in the splenium afeter seizures, *Epilepsia*, **44**(6):1-3, 2003 .