



Estrategia para la evaluación y tratamiento quirúrgico de las epilepsias farmacorresistentes en Cuba

Lilia María Morales Chacón^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0205-0733>
Karla Batista García-Ramo¹ <https://orcid.org/0000-0003-1042-7369>
Judith González González¹ <https://orcid.org/0000-0002-5105-2789>
Juan E. Bender del Busto¹ <https://orcid.org/0000-0002-0422-2562>
Margarita Minou Báez Martín¹ <https://orcid.org/0000-0002-1442-896X>
Barbara Estupiñán Díaz¹ <https://orcid.org/0000-0003-2084-2910>
Lourdes Lorigados Pedre¹ <https://orcid.org/0000-0003-4913-0706>
Nelson Quintanal Cordero¹ <https://orcid.org/0000-0003-3812-5899>
Randis Garbey Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-2803-7596>
Martha Ríos Castillo¹ <https://orcid.org/0000-0003-4677-6536>
Marílyn Zaldívar Bermúdez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5763-0861>
Sheila Berrillo Batista¹
Raúl Valdez Sedeño² <https://orcid.org/0000-0001-6303-3246>
Lídice Galán García³ <https://orcid.org/0000-0001-6400-6442>

¹ Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba

² Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba

³ Centro de Neurociencias de Cuba. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: lily@neuro.ciren.cu y lilia.morales@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El objetivo fue presentar los resultados del programa integral para la evaluación, y tratamiento quirúrgico de las epilepsias farmacorresistentes (EFR) en Cuba. **Métodos:** Se introduce una estrategia de evaluación prequirúrgica multimodal contemplando técnicas de video Electroencefalograma (EEG) complementada con análisis espectral en el dominio del tiempo, la tomografía por emisión de fotón único SPECT realizado en estado interictal e ictal (bajo monitoreo de EEG) corregistrado con imágenes de resonancia magnética (SISCOM), así como métodos de localización de fuentes electromagnéticas, utilizando varios modelos estadísticos. **Resultados:** La estrategia desarrollada devenida en programa nacional, permitió identificar de forma no invasiva la zona epileptogénica (ZE) en pacientes con EFR no lesionales. La asimilación de las diferentes técnicas quirúrgicas utilizadas en el tratamiento de las EFR, guiadas por monitoreo secuencial con electrocorticografía intraoperatoria (ECoG), demostraron la asociación entre los patrones ECoG y las displasias corticales focales ligeras en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT), no visualizadas en las imágenes de resonancia magnética. En las ELT y extra temporales se logra 70,0 % y 52,6 % de libertad de crisis un año después de la cirugía respectivamente. Precisamos estabilidad evolutiva en el comportamiento de las crisis a partir del segundo año y hasta los catorce después de la cirugía en pacientes con ELT, asociado a disminución de la frecuencia de descarga absoluta de actividad epileptiforme en el EEG y a modificaciones en la composición de frecuencias del EEG. **Conclusiones:** Se confirma la factibilidad del programa de cirugía de epilepsia, avalándolo como opción terapéutica eficaz y segura en las epilepsias farmacorresistentes.

Palabras clave

epilepsia farmacorresistente; evaluación pre quirúrgica; cirugía de epilepsia; electrocorticografía; evolución clínica



Cuban strategy for the evaluation and surgical treatment of pharmaco-resistant epilepsies

ABSTRACT

Keywords

pharmaco-resistant epilepsy; presurgical evaluation; epilepsy surgery; electrocorticography; seizure outcome

Introduction: The objective was to present the results of the first comprehensive epilepsy surgery program in Cuba. **Methods:** Video-electroencephalogram (EEG) complemented with a methodology that combines non-invasive functional modalities electroencephalography (EEG) and the subtraction of ictal and interictal single photon emission computed tomography (SPECT) co-registered with magnetic resonance imaging (SISCOM) was used to estimate the location of the epileptogenic zone. In addition, estimation of ictal EEG source imaging methods was also developed. **Results:** All the proposed methodology allowed for a non-invasive identification of the EZ in patients with non-lesional pharmaco-resistant epilepsy. During epilepsy surgery, the intraoperative electrocorticography (ECoG) spike frequency allows for the characterization of the histopathological subtypes of mild cortical focal dysplasia in patients with Temporal Lobe Epilepsy (ELT). Pharmaco-resistant temporal and extratemporal epilepsy operated patients were submitted to EEG and clinical follow-up assessment. Engel scores follow-up was described as follows: at 12 months 70,0 % class I, at 24 months after surgery 55,2 % of the patients were class I, These Engel class I figures changed to 48,6 % five years following surgery, whereas 50 % maintained this condition in the last follow-up period (fourteen years). On the other hand, one year after extra temporal epilepsy surgery, 52,6 % of the patients were seizure free. Logit regression ($p < 0,05$) revealed that six months after surgery, quantitative EEG can be a tool to predict the outcome of epilepsy surgery. An adequate social functioning was also found. **Conclusion:** Results confirm the feasibility of conducting a successful epilepsy surgery program with favorable long-term electroclinical and psychosocial functioning outcomes in a developing country as well.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproximadamente, 50 millones de personas en el mundo tienen epilepsia, de las cuales 5 millones viven en la Región de las Américas. En Cuba la prevalencia oscila entre 3,3 y 9,0/1000 habitantes, con un valor promedio de 6,1 por 1000 habitantes. ⁽¹⁻⁴⁾

A pesar, de que la disponibilidad de medicamentos anti-epilépticos se ha incrementado en las últimas décadas, entre el 30 % y el 40 % de las personas con epilepsia se consideran medicamente intratables o farmacorresistente. Existe consenso en que para estos pacientes la cirugía de epilepsia es superior al tratamiento médico. Se estima que el 5 % y el 10 % pueden ser candidatos a cirugía y aunque se tienen mejores resultados en la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), se recomienda también para pacientes con epilepsias extra-temporales. ⁽⁵⁻⁸⁾

El éxito de la cirugía de epilepsia depende de la resección de la zona epileptogénica (área suficiente y necesaria para generar espontáneamente crisis epilépticas, cuya resección o desconexión logra libertad de crisis), de tal forma que las últi-

mas décadas se han caracterizado por un esfuerzo sostenido en las investigaciones para caracterizar, y localizar las áreas involucradas en la génesis y propagación de las crisis. ⁽⁹⁻¹²⁾

Aun cuando se reconoce la eficacia del tratamiento quirúrgico resulta aún un proceder subutilizado por razones diversas, entre estas la necesidad de un abordaje multidisciplinario y tecnológicamente avanzado, que resulta aún más limitado en países en desarrollo. Es importante apuntar que cuando se protocolizó este programa solo tres países de la región contaban con programas reconocidos para cirugía de epilepsia. En Cuba se habían realizado solo lesionectomías, callosotomías, sin existir programas integrales de evaluación pre quirúrgico mandatorios en este escenario. ¿Sería posible crear un programa integral para cirugía de epilepsia en Cuba? Constituyó esta la pregunta científica y motivadora de este trabajo.

En este contexto se desarrolló este trabajo que tuvo como objetivo implementar y desarrollar un programa integral para la evaluación pre intra- y posquirúrgica de las epilepsias farmacorresistentes en Cuba, así como contribuir a la comprensión de la epileptogenicidad humana.

MÉTODOS

Para dar cumplimiento a los objetivos planteados, se desarrollaron un grupo de investigaciones, realizadas en los últimos 15 años, los resultados más relevantes conforman básicamente este trabajo. Así las cosas, solo describiremos de forma general algunos aspectos metodológicos que por su importancia precisan ser delineados.

Datos generales

Pacientes: Participaron en este estudio un total de 87 pacientes: en los diferentes estudios que contempla este trabajo. Todos los pacientes presentaban diagnóstico de epilepsia farmacorresistente⁽¹³⁾ y resultaron candidatos a tratamiento quirúrgico para el control de las crisis epilépticas. En los pacientes con ELT la edad en el momento de la cirugía fue de $33,5 \pm 9,7$ (rango de 16 a 58), y la duración de la epilepsia fue de $19,6 \pm 10,18$ (rango de 2 a 42). En el caso de los pacientes con epilepsia extratemporal la edad fue $24,1 \pm 10,1$ (rango de 5 a 47) y la duración de la epilepsia de $17,1 \pm 10,5$ (rango de 2 a 42).

Todos los casos, se hospitalizaron en Unidad de Telemetría V-EEG del CIREN y se les aplicó un programa de evaluación prequirúrgica protocolizado en nuestra institución, que comprendía historia clínica, anamnesis, examen físico general y neurológico completo, sistema de monitorización V-EEG (con la evaluación promedio de 16,2 crisis/pacientes en $11,3 \pm 4,12$ días), evaluación neuropsicológica, neuropsiquiátrica, resonancia magnética nuclear (equipo 1.5 T y 3T a partir de 2015 Magnetom Symphony SIEMENS), SPECT cerebral interictal e ictal, espectroscopía de H por RMN, estudios de inmunidad humoral y celular en periferia y dosificación de drogas antiepilépticas (DAE).^(5,14) Para la realización de los estudios se contó con el consentimiento informado de pacientes y familiares. Todos fueron sometidos a cirugía de epilepsia luego de discusión colectiva.

Todas las cirugías de realizaron bajo monitoreo electrocorticográfico intraoperatorio. Se realizó seguimiento clínico, electroencefalográfico, imagenológico y neuropsicológico posoperatorio según protocolos establecidos por el grupo de cirugía de epilepsia. El seguimiento clínico se realizó hasta 14 años después de la cirugía en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y mínimo hasta 2 años en los pacientes con epilepsia extratemporal. En todos los casos se utilizó la escala modificada de Engel con ese propósito.

Resonancia magnética nuclear

Se adquirieron imágenes ponderadas en T1 (TR 530 mseg, TE 14 mseg, FA 90°), T2 (TR 4110 mseg, TE 105 mseg, FA 90°) y FLAIR (TR 8000 smeg, TE 122 mseg, TI 110 mseg, FA 90°) (del

inglés *fluid attenuated inversion recovery*) realizadas a través de 30 cortes axiales (paralelos al eje longitudinal del hipocampo) y 30 coronales, cada uno con un grosor de 3 mm de forma contigua.

Tomografía por emisión de fotón único (SPECT cerebral): Para la adquisición de las imágenes se utilizó una cámara de doble cabezal: (SMV DST-XLi, Buc Cedex, France) usando el $99 \text{ mTc-ethylene-cysteine dimer}$ (ECD por sus siglas en inglés) A todos los pacientes se le realizaron dos estudios de SPECT de perfusión cerebral uno en estado ictal y otro en interictal. En ambos estados durante antes y durante la administración del radiofármaco el paciente se mantuvo monitoreado con EEG. Para el SPECT interictal se requirió mínimo 24 h sin crisis epilépticas. Para el SPECT ictal la inyección se realiza en el momento que se identifica el primer cambio electrográfico en el EEG denotando el inicio ictal.⁽¹³⁾

Análisis espectral y estimación de soluciones inversas

Se definieron ventanas de extensión variable ($> 2 \text{ s}$) abarcando segmentos de EEG inter-ictal. El rango de las frecuencias especificado estuvo contemplado entre los 0 Hz y 30 Hz, con una resolución espectral de 0,5Hz. Las latencias consideradas abarcaron desde 0 hasta los 2000 ms de duración de los segmentos de EEG delimitados individualmente. Los espectrogramas obtenidos fueron corregidos considerando una línea de base externa de no más de 500 ms y siguiendo una lógica sustractiva. De esta forma, dichos gráficos representan la diferencia en amplitud establecida entre la composición de frecuencias de cada condición activa y el segmento de EEG seleccionado como actividad de base. El análisis espectral realizado estuvo basado en el método "wavelets" el cual proporciona un mejor compromiso entre la resolución del tiempo y la frecuencia (Sinkkonen y cols., 1995). El valor del parámetro "wavelet" especificado fue de 7.

Estimación de los generadores neuronales de la actividad epiléptica

Los valores de máxima amplitud presentes en cada espectrograma y enmarcados durante los primeros 700 ms de análisis, fueron seleccionados visualmente y exportados a formato texto para la posterior localización de los generadores neuronales correspondientes. Los modelos estadísticos de estimación de soluciones del problema inverso del EEG: LORETA y el método de promediación bayesiana (BMA), fueron implementados utilizando el software Neuron Source Localizer (La Habana, Neuron S.A.). Ambos modelos fueron calculados considerando la información anatómica presente en las imágenes de resonancia magnética cerebrales de cada paciente. Estas imágenes estructurales en 3D, ponderadas en T1, fueron obtenidas para cada sujeto con tiempo de recogida

de 3000 s; tiempo de eco de 3,78 s; ángulo de inclinación de 80; tamaño de la matriz de 256 x 256; tamaño del voxel de 1,00 mm x 1,00 mm x 1,00 mm y 160 cortes sagitales de 1 mm de grosor.

Para la simulación de las conductividades eléctricas de los principales tejidos fue establecido el modelo matemático de las 3 esferas concéntricas. El cerebro individual de cada sujeto fue cuadrículado con un tamaño de malla de 4 x 4 x 4 mm incluyendo las estructuras de los ganglios basales. Las distribuciones espaciales del grupo de electrodos de registro siguieron un criterio realista al ser confeccionadas sobre las reconstrucciones tridimensionales de la superficie del cuero cabelludo de cada sujeto. Para las soluciones obtenidas mediante el método BMA se utilizó una comparación de modelos por métodos de Monte Carlo utilizando cadenas de Markov, considerando 4000 iteraciones de calentamiento más 3000 iteraciones de muestreo.

Una vez calculados ambos tipos de soluciones, estas fueron visualizadas empleando el **software** Neuronic Tomographic Viewer (La Habana, Neuronic S.A.). El umbral establecido para la visualización de las zonas de máxima energía de las imágenes de SI consistió en el percentil 99,9 de los valores de energía de cada imagen. Dicho umbral fue calculado mediante el empleo de un código de procesamiento implementado sobre MATLAB 7.6 (MathWorks, Inc, Natick, MA, USA) y desarrollado por investigadores del Centro de Neurociencias de Cuba.

Caracterización anatómica de las imágenes de SI y la resección posquirúrgica

Con el objetivo de cuantificar y caracterizar anatómicamente tanto la resección posoperatoria como las imágenes de SI, fue necesario crear para cada paciente los correspondientes atlas cerebrales de 116 estructuras. Dichos atlas fueron confeccionados utilizando el paquete de herramientas Individual Brain Atlases using Statistical Parametric Mapping (IBASPM) (Alemán-Gómez y cols., 2006) implementado sobre MATLAB 7.6 (MathWorks, Inc, Natick, MA, USA), partiendo de las imágenes anatómicas pre-quirúrgicas de alta resolución. Paralelamente a la obtención de dichos atlas, fueron construidas imágenes binarias (máscaras) de las lesiones post-quirúrgicas individuales. El uso del **software** MRICron (<http://www.cabiatl.com/mricro/mricron/index.html>), permitió la delimitación manual de las resecciones quirúrgicas presentes en las imágenes de resonancia magnética posoperatorias disponibles.

El paquete de herramientas para mapeo estadístico-paramétrico SPM 8, implementado sobre MATLAB 7.6 (MathWorks, Inc, Natick, MA, USA), fue utilizado para superponer

espacialmente (corregistrar) las imágenes obtenidas de las soluciones inversas, los atlas individuales de 116 estructuras y las correspondientes imágenes anatómicas post-operatorias (imágenes de referencia). Una vez llevado a cabo este corrección espacial, la cuantificación y caracterización anatómica de las resecciones post-operatorias y las imágenes de SI fueron realizadas utilizando un código de procesamiento implementado sobre MATLAB 7.6 (MathWorks, Inc, Natick, MA, USA) y desarrollado por investigadores del Centro de Neurociencias de Cuba.

En esencia, dicho código permitió en primer lugar identificar cuáles eran las estructuras cerebrales constituyentes de la ZE, así como las estructuras comprometidas en la resección quirúrgica. Al mismo tiempo, tanto las zonas epileptogénicas estimadas con máxima energía en las imágenes de las SI como las resecciones quirúrgicas fueron cuantificadas teniendo en cuenta el número de voxels componentes. Dichos resultados también fueron expresados en términos de porcentaje de representación de dichos voxels tomando como referencia el total de voxels perteneciente a cada una de las 116 estructuras cerebrales.

Análisis de coincidencia

El análisis de coincidencia entre las resecciones posoperatorias y las imágenes de las SI correspondientes, fue realizado utilizando un código de procesamiento implementado sobre MATLAB 7.6 (MathWorks, Inc, Natick, MA, USA) y desarrollado por investigadores del Centro de Neurociencias de Cuba. Básicamente, dicho código permitió el cálculo, para cada paciente y método de estimación de SI, de las siguientes variables

- Distancia euclidiana (d): Distancia entre el punto de máxima energía de la solución y el centroide de la resección post-operatoria).
- Distancia Euclidiana normalizada: Distancia Euclidiana entre la raíz cuadrada del volumen de la resección posoperatoria.
- Proporción de vóxeles (del inglés *volumetric pixel*) falsos positivos (FP): Número de vóxeles exclusivos de la resección post-operatoria entre el total de vóxeles de la resección.
- Proporción de vóxeles falsos negativos (FN): Número de vóxeles exclusivos de la solución) entre el total de vóxeles de la solución.
- Especificidad del método de solución inversa (ESI): Número de vóxeles coincidentes entre la lesión post-operatoria y la ZE de la SI entre el total de vóxeles de la resección.

- Sensibilidad del método de solución inversa (SSI): Coincide con la definición y planteamiento matemático de la proporción de falsos negativos.

Las series de valores obtenidas para las mencionadas variables descriptivas de cada método de SI, fueron finalmente comparadas mediante una prueba pareada de Wilcoxon. Dicha opción constituye una variante no paramétrica de la prueba t paramétrica para variables dependientes. El programa utilizado en la implementación de la referida prueba fue el Statistica versión 8.0 (Statistica 8.0, Stat Soft, Inc).

Consideraciones éticas

Todos los procedimientos siguieron los requerimientos de la Declaración de Helsinki 1975 para las investigaciones en humanos. Fueron aprobadas por el Comité Científico y el Comité de Ética del Centro Internacional de Restauración Neurológica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados que conforman este trabajo se presentarán de forma resumida siguiendo las etapas que resumen el desarrollo de una estrategia para la evaluación pre- intra- y postquirúrgica de las EFR. Para abordar estas etapas fue necesario la calificación del personal y la asimilación y desarrollo de tecnologías para la evaluación prequirúrgica

Evaluación prequirúrgica en las epilepsias farmacorresistentes

Monitoreo video-EEG en la evaluación prequirúrgica de las epilepsias farmacorresistentes

Las Epilepsias focales constituyen el 60 % de las epilepsias en los adultos, resultando la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) la forma más común de epilepsia farmacorresistente en el adulto, asociada en el 80 % de los casos a esclerosis del hipocampo, ^(13;14) justamente con esta entidad inicio nuestro programa. La caracterización electroclínica de la misma precisó la implementación en el país de una metodología para el registro y evaluación del electroencefalograma (EEG) digital que propuso una modificación a la metodología de registro que por defecto estaba incorporada a los equipos de EEG digital MEDICID en sus diferentes generaciones empleados en los laboratorios de Neurofisiología Clínica de la red nacional y que consistió en: a) La colocación de electrodos cigomáticos permitió detectar potenciales electrográficos originados en el aspecto mesial del lóbulo temporal, b) La utilización del electrodo FCz como referencia desempeñó un papel importante en la localización de potenciales electrográficos, y permitió una interpretación adecuada de derivaciones referenciales. Esta metodología resultó una alternativa válida para aumen-

tar la eficacia diagnóstica del EEG de superficie en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal.⁽¹⁵⁾

Este método se utilizó entonces en la asimilación por primera vez en el país del monitoreo prolongado Video EEG imprescindible para la determinación del inicio ictal, mejor aproximación a la ZE.⁽¹⁶⁾

Conocido el hecho de que a pesar de que la ELT es una entidad relativamente homogénea, existe una organización diferente de la ZE en subgrupos de pacientes, donde el inicio ictal puede no ser discernible con electrodos extracraneales en pacientes con generadores de las crisis epilépticas en áreas no captadas por el EEG, nuestro grupo desarrolló el análisis espectral en el dominio del tiempo del EEG ictal, así como modelos estadísticos de estimación de soluciones del problema inverso del EEG: LORETA, VARETA y el método de promediación bayesiana (BMA), utilizando el software Neuro-*Neuro* Source Localizer (La Habana, Neuronica S.A.^(5;17;18)

Estos modelos fueron calculados considerando la información anatómica ofrecida por las imágenes de resonancia magnética (IRM) cerebrales de cada paciente. Al evaluar los resultados obtenidos por los métodos LORETA y BMA según los resultados obtenidos mediante la prueba pareada de Wilcoxon, las fuentes generadoras de la actividad epiléptica estimadas por el método BMA, presentaron un grado mayor de coincidencia con el volumen de la resección quirúrgica realizada. Los menores valores de la distancia Euclidiana establecida entre el centro geométrico de la lesión y el punto de máxima energía de la solución corresponden al método BMA.

Asimismo, aunque no se evidenciaron diferencias significativas en cuanto al número de vóxeles falsos negativos detectados por ambos métodos, el modelo BMA contó con los menores registros en cuanto al total de vóxeles falsos positivos. Finalmente, si bien los valores de especificidad tanto de LORETA como BMA no resultaron estadísticamente diferentes entre sí, el método BMA mostró una sensibilidad superior en la identificación de los vóxeles coincidentes entre los volúmenes considerados. Nuestro trabajo constituye la primera investigación que utiliza variables métricas y análisis estadísticos para caracterizar el grado de coincidencia entre la resección quirúrgica y la ZE.

Neuroimágenes estructurales y funcionales en la evaluación prequirúrgica en las epilepsias farmacorresistentes

La definición de un sustrato patológico en las Imágenes de Resonancia Magnética (IRM) resulta de utilidad para definir: a) la zona epileptogénica (ZE) b) la estrategia quirúrgica apropiada y c) para predecir el resultado a largo plazo. Aquellos pacientes donde no se identifica esta lesión epileptogéni-

ca requieren una evaluación prequirúrgica más rigurosa debido a las dificultades para la lateralización y localización de la ZE. Muchos de estos pacientes requieren evaluación con imágenes neurofuncionales, como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT de sus siglas en inglés), la tomografía por emisión de positrones (PET), magnetoencefalografía (MEG) y SPECT ictal corregistrado con imágenes de RMN (SISCOM). Algunos de estos necesitarán electrodos intracraneales para acceder y mejorar el desenlace del tratamiento quirúrgico

En este trabajo se establecieron recomendaciones para utilizar las IRM con racionalidad e impacto clínico precisa elaborar un adecuado protocolo de adquisición, así como desarrollar técnicas de post procesamiento. Se proponen

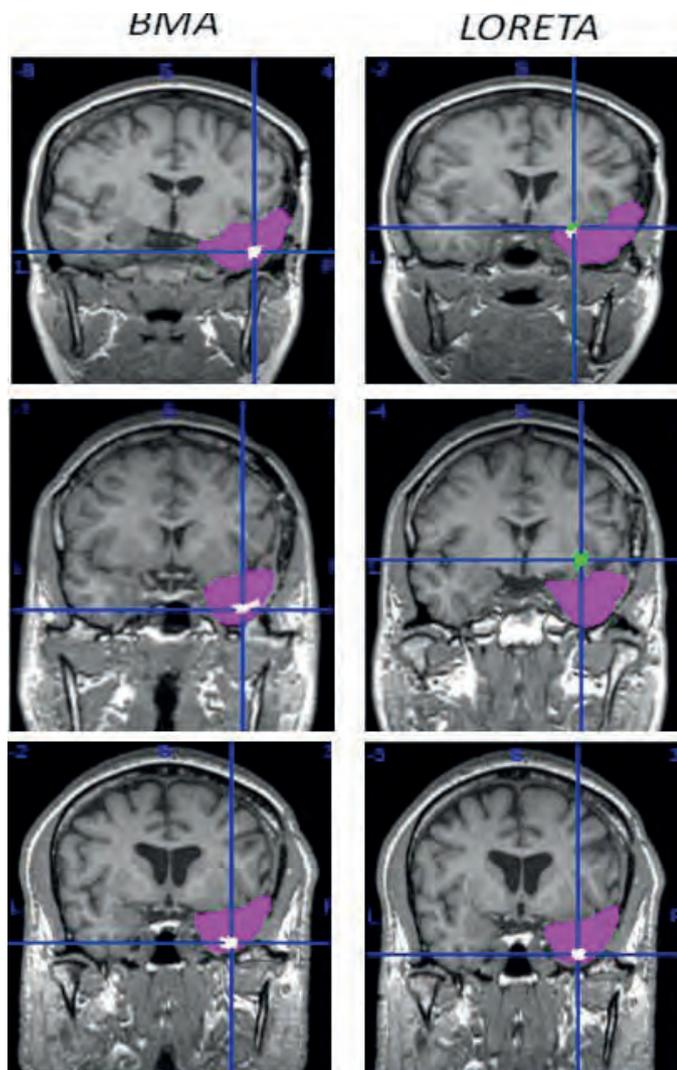


Fig. 1. Se muestra sobre imágenes de resonancia individuales la coincidencia entre las resecciones quirúrgicas (morado) y las zonas epileptogénicas estimadas por los métodos Tomografía electromagnética de baja resolución (LORETA) y método de promediación bayesiana (BMA) (verde) en 3 pacientes diagnosticados con epilepsia del lóbulo temporal derecho. Los vóxeles coincidentes entre ambas estructuras se representan en blanco.

técnicas cuantitativas: volumetría y morfometría basada en vóxeles. Se establecieron las recomendaciones para realizar imágenes estructurales y funcionales en el contexto de las epilepsias, y se expone un flujograma que explicita el rol de las neuroimágenes en la evaluación prequirúrgica basadas en un grupo de artículos que publicamos en relación a la temática^(3;13) Los principales resultados encontrados en el análisis cuantitativo de las IRM en pacientes con epilepsias focales no lesionales (ELT) fueron: 1) disminución del volumen de estructuras mesiales asociadas a disminuciones del volumen de estructuras neocorticales y subcorticales como tálamo y ganglios basales, 2) disminución de la concentración de sustancia gris y blanca en el giro temporal inferior.⁽⁶⁾

Se introduce el análisis multimodal de las neuroimágenes estructurales y funcionales especialmente de medicina nuclear como el SPECT realizado en estado interictal e ictal (bajo monitoreo de EEG) corregistrado con imágenes de resonancia magnética (SISCOM), y los métodos de localización de fuentes electromagnéticas (figura 2).⁽¹⁷⁾ Una metodología novedosa para la localización de la ZE se desarrolla a partir de la combinación del EEG y el SPECT, donde las fuentes generadoras del EEG ictal se estiman utilizando como salida la información obtenida a priori por el SISCOM para la solución inversa del EEG.⁽¹⁸⁾

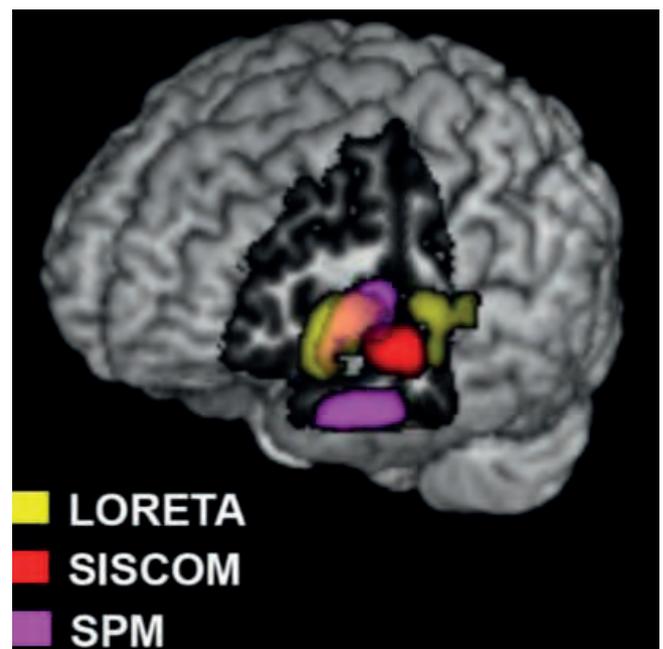


Fig. 2. Imagen que muestra el corregistro multimodal que incluye imagen SISCOM (SPECT realizado en estado interictal e ictal (bajo monitoreo de EEG) corregistrado con imágenes de resonancia magnética) y Tomografía electromagnética de baja resolución (LORETA) sobre imagen de resonancia magnética individual. Se muestra corte que incluye focalización en el aspecto medial del lóbulo temporal izquierdo en un paciente con epilepsia del lóbulo temporal no lesional.

La integración multimodal de imágenes funcionales derivadas del electroencefalograma ictal, la evaluación cuantitativa de las imágenes de resonancia magnética utilizando la morfometría basada en vóxeles y la Tomografía por Emisión de fotón único (SPECT de sus siglas en inglés) en estado ictal corregistrado con imágenes de RMN (SISCOM) ofrecen información de las redes neurales implicadas en las epilepsias farmacorresistentes.

Nuestro trabajo constituye la primera investigación que utiliza variables métricas y análisis estadísticos para caracterizar el grado de coincidencia entre las lesiones quirúrgicas y la ZE. Este abordaje contribuye a minimizar los registros invasivos durante la estimación pre quirúrgico de la zona epileptogénica con especial impacto en pacientes con epilepsias farmacorresistentes no lesionales

Monitoreo electrocorticográfico intraoperatorio en cirugía de epilepsia. Relación con el sustrato neuropatológico

La asimilación paulatina de las técnicas quirúrgicas en el tratamiento de las epilepsias farmacorresistentes, guiadas por monitoreo secuencial con electrocorticografía intraoperatoria, eventualmente asociado a mapeo funcional de áreas corticales elocuentes resulta un resultado trascendente de este trabajo (figura 3).

El sustrato neuropatológico más frecuente en pacientes con ELT fue la displasia cortical (DCF) tipo III (3). En el 67,5 % se precisó DCF tipo IIIa DCF asociada a esclerosis del hipocampo. En los pacientes con epilepsias extratemporales las malformaciones del desarrollo cortical específicamente las DCF tipo I y II (según clasificación de la ILAE) se presentaron en proporción similar. ^(14;19;20)

Se describe por primera vez en la literatura internacional la asociación entre los patrones del electrocorticograma (ECoG) intraoperatorio y las displasias corticales focales en pacientes con ELT. La frecuencia de descarga epileptiforme en el ECoG intraoperatorio interictal registrada en el giro temporal inferior contribuyó a la caracterización del subtipo histológico de DCF ligera tipo I en pacientes con ELT y patología dual. La frecuencia de las descargas epileptiformes observada en la evaluación ECoGráfica fue mayor en los pacientes con DCF asociada a atrofia temporal neocortical evaluada por RMN volumétrica. ⁽²¹⁾

Este resultado representa una contribución a la comprensión de la epileptogenicidad de estas lesiones microscópicas neocorticales, no visualizadas en las imágenes de RMN. Se demuestra además la utilidad del registro secuencial del ECoG intraoperatorio para determinar la extensión de la resección, con impacto en la evolución clínica posquirúrgica.

Tratamiento quirúrgico de las epilepsias farmacorresistentes. Seguimiento longitudinal electroclínico y neuropsicológico posoperatorio

La evolución a largo plazo resulta de novedad científica no solo por lo limitado de datos longitudinales disponibles en la literatura internacional, sino por las implicaciones prácticas para emitir un criterio pronóstico de evolución en estos pacientes.

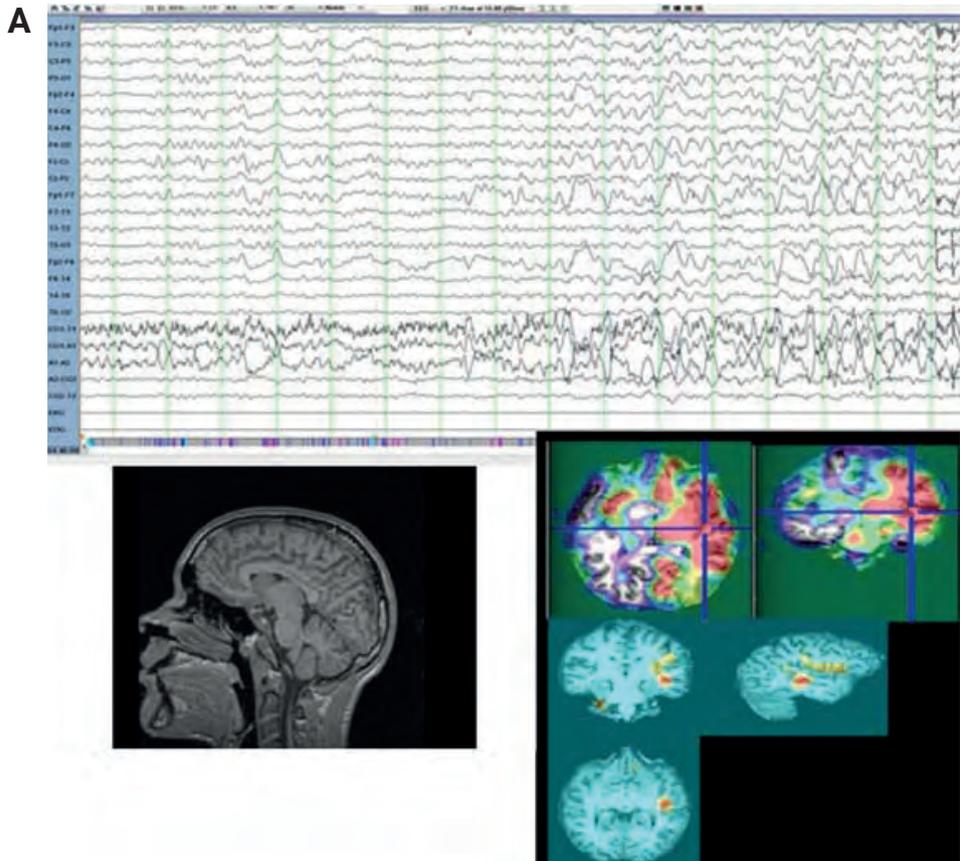
Los resultados de nuestro programa demuestran 70 % y 52,6 % de libertad de crisis un año después de la cirugía en las epilepsias temporales y extratemporales respectivamente figuras 4 y 5. Tal como muestra la figura 5 existe un comportamiento estable en el número de pacientes con ELT libres de crisis (47,3 % - 48,6 %), a partir del segundo año que se mantiene catorce años después del tratamiento quirúrgico asociado a disminución de la frecuencia de descarga absoluta de actividad epileptiforme en el electroencefalograma. ⁽¹⁴⁾

En los pacientes con epilepsias extratemporales la mayoría de los procedimientos realizados fueron resecciones frontales (52,1 %), seguidas por occipitales, pericentrales y parietales asociadas a procedimientos de desconexión callosotomías y transección subpial múltiple. Se constató en estos pacientes una modificación significativa en la frecuencia de descarga epileptiforme absoluta en los registros ECoG pre y posresección. La frecuencia de descarga epileptiforme absoluta en los registros de ECoG pre resección fue menor en los pacientes con evolución clínica postoperatoria satisfactoria (Engel clase I) (*p < 0,05, Mann Whitney U test). ⁽¹⁹⁾

El estudio longitudinal con electroencefalograma cuantitativo en pacientes con ELT constató un aumento del poder absoluto **alfa** y **theta** en ambos grupos de pacientes (libre de crisis y recurrencia de crisis poscirugía). Sin embargo, es apreciable un efecto en espejo donde los pacientes con evolución postquirúrgica satisfactoria (escala I de Engel, sin crisis a los dos años de la cirugía) mostraron mayor poder absoluto para la banda de frecuencia **alfa**, en tanto aquellos considerados con evolución no satisfactoria (recurrencia de crisis) mostraron mayor poder absoluto para la banda de frecuencia **theta**. Se demuestra el valor predictivo del electroencefalograma cuantitativo en la evolución clínica postquirúrgica en las epilepsias farmacorresistentes. ⁽²²⁾

El perfil neuropsicológico de la memoria episódica asociado a la lobectomía temporal muestra disminución del rendimiento en la modalidad ipsilateral a la cirugía y mejoría en la modalidad contralateral, este comportamiento refuerza el supuesto de lateralización funcional.

Estos resultados plantean la existencia de reorganización estructural y funcional post- cirugía en las epilepsias farmacorresistentes demostrada en la evolución neuropsicológica,



B

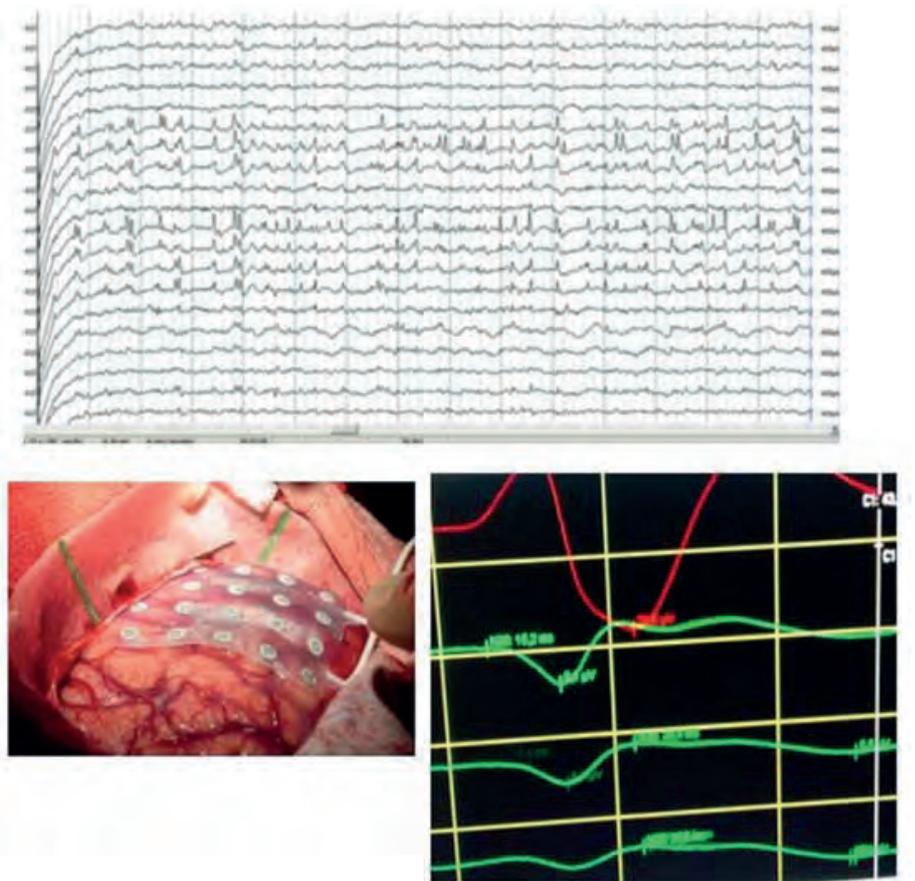


Fig. 3. A) Evaluación prequirúrgica en pacientes con epilepsia extratemporal no lesional. Las secuencias ponderadas en T1 y T2 en las imágenes de RMN se consideraron normales. El EEG extracraneal mostró actividad rítmica al inicio ictal en la región frontocentral. El SPECT realizado en estado interictal e ictal (bajo monitoreo de EEG) corregistrado con imágenes de resonancia magnética (SISCOM) permitió localizar hiperperfusión en el área sensorimotora derecha. B) La electrocorticografía intraoperatoria reveló un patrón de puntas repetitivas en la región pericentral. Potenciales evocados somatosensoriales registrados intraoperatoriamente para delinear la corteza elocuente mostraron reversión de fase en los contactos colocados sobre el área rolandica. El paciente fue sometido a resección focal y la evaluación neuropatológica reportó displasia cortical focal tipo I según clasificación de la ILAE.

disminución de la frecuencia de descarga absoluta de actividad epileptiforme interictal y, en la modificación de la composición de frecuencias del electroencefalograma a partir del primer año poscirugía

Complicaciones: En los pacientes evaluados y sometidos a cirugía no se reportó mortalidad asociada al proceder quirúrgico. En los pacientes con epilepsias extra temporales se reportaron complicaciones transitorias parésias en 3 casos, trombosis venosa profunda, sepsis de la herida y en un paciente sometido a resección orbito frontal déficit visual. Solo el 13 % presentaron morbilidad permanente.

Se precisó un adecuado funcionamiento social en términos de educación y empleo catorce años después de la cirugía del lóbulo temporal en más del 50% de los pacientes. El

41,6 % de los pacientes con ELT operados que se encontraban empleados antes de la cirugía permanecieron en un trabajo regular. El 5 % de los pacientes comenzó a trabajar, mientras que el 7,8 % inició sus estudios después de la cirugía.

Conclusiones

La evaluación y tratamiento quirúrgico de las epilepsias farmacorresistentes precisa un abordaje multimodal e interdisciplinario en centros de cirugía de epilepsias con programas integrales de evaluación pre-, intra- y posquirúrgica. Este trabajo desde la experiencia del CIREN permitió la implementación nacional y desarrollo de un programa de evaluación y tratamiento quirúrgico de las epilepsias farmacorresistentes. Los resultados del programa desarrollado en Cuba resultan similares a los obtenidos en centros de avanzada de cirugía de epilepsia a nivel internacional. Se constata así, la factibilidad en países en desarrollo como el nuestro, avalando la cirugía de epilepsia como opción terapéutica segura, y eficaz para las epilepsias farmacorresistentes.

Los resultados obtenidos han contribuido a la formación y capacitación de especialistas nacionales y extranjeros. El impacto de estos resultados está avalado por más de 15 artículos originales, tres libros publicados por editoras nacionales y extranjeras los cuales ofrecen recomendaciones para el desarrollo de programas de cirugía de epilepsia en Cuba y en América Latina. Además aportaron información a la versión primaria del documento "Abordaje de las epilepsias desde el sector salud 2018" de la Organización mundial y Panamericana de Salud (OMS y OPS).

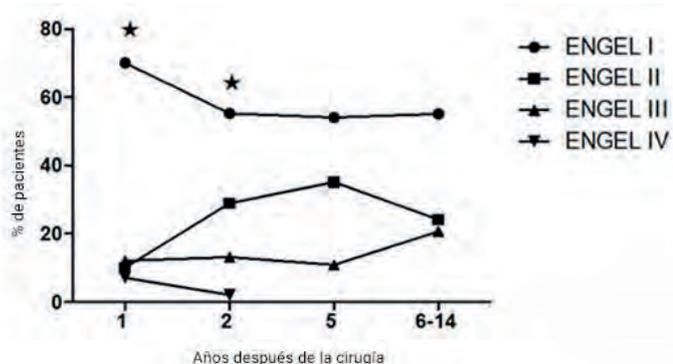


Fig. 4. Seguimiento clínico a largo plazo usando la escala de Engel en pacientes con epilepsia del lóbulo sometido a cirugía de epilepsia. Nótese que el porcentaje de pacientes en escala Engel clase I disminuye dos años poscirugía en relación con el año previo. (* $p = 0,01$, Friedman ANOVA and Sign test). No existen modificaciones significativas posteriores a los dos años y hasta los 14 años. $n=40$

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garofalo GN, Fernandez CO, Gomez Garcia AM. Reliability and validity of a Spanish version of the Impact of Pediatric Epilepsy Scale in a Cuban population. *Epilepsy Behav* 2013 Nov;29(2):357-60.
2. Lilia Morales Chacon. Las Epilepsias en la Atención Primaria de Salud en América Latina. A propósito de un cuestionario. *Revista Chilena de Epilepsia* 2016;16, N° 1, Abril 2016:4-11.
3. Lilia Morales Chacon y Silvia Kochen. Las epilepsias en el primer nivel de atención de salud. 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : 2017.
4. Suarez-Medina R, Morales-Chacon LM, Venero-Fernandez SJ, Liu C, Fogarty AW, Neligan A. Epilepsy mortality trends in Cuba compared with England and Wales: 1987-2010. *Epilepsy Behav* 2018 Aug;85:72-75. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.04.031. Epub;2018 Jun 13.:72-5.
5. Morales LM, Sanchez C, Bender JE, Bosch J, Garcia ME, Garcia I, et al. A neurofunctional evaluation strategy for presurgical selection of temporal lobe epilepsy patients. *MEDICC Rev* 2009 Jan;11(1):29-35.
6. Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2014 Jun;55(6):886-92.

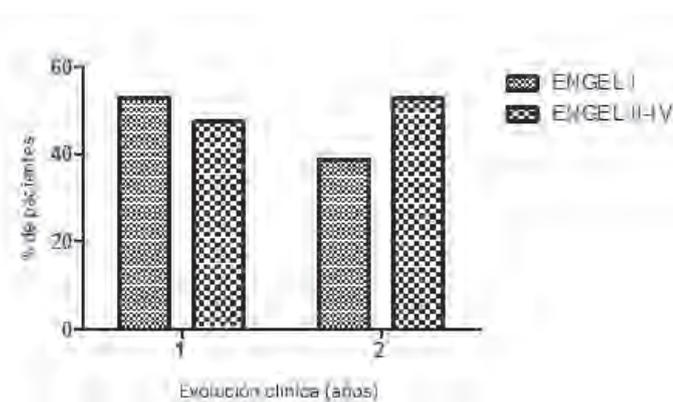


Fig. 5. Gráfico de barra que muestra la comparación de la evolución clínica un año y dos años después de la cirugía en pacientes con epilepsia extratemporal usando la escala de Engel. No se constatan diferencias en la evolución clínica considerando los periodos evaluados. (Friedman ANOVA $p = 0,15$). El porcentaje de pacientes en Escala I de Engel no decreció dos años posteriores a la cirugía. ($p = 0,47$ Sign test). $n=25$

7. Tellez-Zenteno JF, Wiebe S. Long-term seizure and psychosocial outcomes of epilepsy surgery. *Curr Treat Options Neurol* 2008 Jul;10(4):253-9.
8. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005 May;128(Pt 5):1188-98.
9. Engel J, Jr., Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia* 2003 Jun;44(6):741-51.
10. Kwon CS, Neal J, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Fitzgerald K, Hernandez-Ronquillo L, et al. Resective focal epilepsy surgery - Has selection of candidates changed? A systematic review. *Epilepsy Res* 2016 May;122:37-43. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.02.007. Epub;2016 Feb 12.:37-43.
11. Nissen IA, Stam CJ, Reijneveld JC, van Straaten IE, Hendriks EJ, Baayen JC, et al. Identifying the epileptogenic zone in interictal resting-state MEG source-space networks. *Epilepsia* 2017 Jan;58(1):137-48.
12. Wang S, So NK, Jin B, Wang IZ, Bulacio JC, Enatsu R, et al. Interictal ripples nested in epileptiform discharge help to identify the epileptogenic zone in neocortical epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2017 Jun;128(6):945-51.
13. Lilia Morales Chacon. *Epilepsia farmacorresistente. Su tratamiento en Cuba. Habana, Cuba: 2017.*
14. Morales Chacon LM, Garcia M, I, Baez Martin MM, Bender Del Busto JE, Garcia Navarro ME, Quintanal CN, et al. Long-Term Electroclinical and Employment Follow up in Temporal Lobe Epilepsy Surgery. *A Cuban Comprehensive Epilepsy Surgery Program. Behav Sci (Basel)* 1 feb 2018;8(2):bs8020019.
15. Morales-Chacon L, Zaldivar M. [The use of zygomatic electrodes in the assessment of epileptic patients. Presentation of methodology for recording and assessing a digital EEG]. *Rev Neurol* 1999 Feb 1;28(3):224-7.
16. Morales-Chacon LM, Bosch-Bayard J, Bender-del Busto JE, Garcia-Maeso I, Galan-Garcia L. [Video-EEG evaluation complemented by spectral and EEG source analysis in patients with medication-resistant medial temporal lobe epilepsy]. *Rev Neurol* 2007 Feb 1;44(3):139-45.
17. Morales-Chacon LM, Alfredo Sanchez CC, Minou Baez MM, Rodriguez RR, Lorigados PL, Estupinan DB. Multimodal imaging in nonlesional medically intractable focal epilepsy. *Front Biosci (Elite Ed)* 2015 Jan 1;7:42-57.:42-57.
18. Batista Garcia-Ramo K, Sanchez Catusus CA, Morales CL, Aguila RA, Sanchez CA, Rojas LP, et al. A Novel Noninvasive Approach Based on SPECT and EEG for the Location of the Epileptogenic Zone in Pharmacoresistant Non-Lesional Epilepsy. *Medicina (Kaunas)* 2019 Aug 14;55(8):medicina55080478.
19. Lilia Maria Morales-Chacon, Judith Gonzalez, Nelson Quintanal, Martha Rios, Manuel Dearriba, Juan E Bender, et al. Presurgical Assessment and Surgical treatment in extratemporal Lobe Epilepsy: A national Comprehensive eilepsy surgery program in Cuba. *Clinics in Surgery* 2019;4 Article 2546:1-9.
20. Estupinan-Diaz B, Morales-Chacon LM, Lorigados-Pedre L, Garcia-Maeso I, der-del Busto JE, Trapaga-Quincoses O, et al. [Pathological neocortical findings in patients with medication-resistant medial temporal lobe epilepsy submitted to surgery]. *Rev Neurol* 2008 Feb 16;46(4):203-9.
21. Morales CL, Estupinan B, Lorigados PL, Trapaga QO, Garcia M, I, Sanchez A, et al. Microscopic mild focal cortical dysplasia in temporal lobe dual pathology: an electrocorticography study. *Seizure* 2009 Oct;18(8):593-600.
22. Valdes Seden RR, Morales Chacon LM, Sanchez CA. Association Between Quantitative Electroencephalogram Frequency Composition and Post-Surgical Evolution in Pharmacoresistant Temporal Lobe Epilepsy Patients. *Behav Sci (Basel)* 2019 Mar 4;9(3):bs9030023.

Recibido: 21/04/2020

Aprobado: 16/07/2020

Agradecimientos. A todos los que han colaborado con la obtención de los resultados presentados: Dr. Iván García Maeso, DrC. Carlos Sánchez Catusus, M.Sc. Yusniel Santos Rodríguez: Dr.C. María Antonieta Bobes León, Aisel Santos, Manuel Dearriba Romanidy, DrC. Lídice Galán García, Dr. Otto Trapaga Quincoses, M.Sc María Eugenia García Navarro, Ricardo Valdés Yerena, Tec. Abel Sánchez Coroneux, Dra. Zenaida Hernández, Lic. Angel Aguila, M.Sc Odalys Morales Chacón, Lic. Maria Luisa Rodríguez, Lic. Angel Luis Aquino, Aisel Santos, Manuel Dearriba Romanidy, Liana Portela, Lic. Miriam Guevara, Perez, Lic. Marlen Pereira Roque, Lic. Leysi Murada Matamoro, Lic. Yamile Horrutilnel Larduet.

Contribución de autoría

1. Conceptualización: Lilia M. Morales Chacón
2. Curación de datos: Lilia M. Morales Chacón, Karla Batista García-Ramo
3. Análisis formal: Lilia M. Morales Chacón, Lídice Galán García
4. Adquisición de fondos: Lilia M. Morales Chacón
5. Investigación: Lilia M. Morales Chacón, Karla Batista García-Ramo, Judith González González, Juan E. Bender del Busto, Margarita Minou Báez Martin, Bárbara Estupiñan Díaz, Lourdes Lorigados, Nelson Quintanal Cordero, Randis Garbey Fernández, Martha Ríos Castillo, Marilyn Zaldivar Bermúdez, Sheila Berrillo Batista, Raúl Valdez Sedeño, Lídice Galán García.
6. Metodología: Lilia M Morales Chacón, Karla Batista García-Ramo, Raúl Valdez Sedeño, Lídice Galán García.
7. Administración del proyecto: Lilia M. Morales Chacón
8. Recursos: -
9. Software: -
10. Supervisión: Lilia M. Morales Chacón
11. Validación: Lídice Galán García
12. Visualización: Lilia M. Morales Chacón
13. Redacción – borrador original: Lilia M. Morales Chacón
14. Redacción – revisión y edición: Lilia M. Morales Chacón

Declaración de conflictos de interés. Los autores no declaran conflicto de intereses en relación con la investigación presentada.

Declaración de financiación. No existieron fuentes de financiamiento

