



# **NEUROIMAGEN EN EPILEPSIA**

**Trabajo de investigación 2009-10**

**(Convocatoria de Septiembre)**

**Departament de Medicina**

**(Universitat Autònoma de Barcelona)**

**Autora: Nuria Lacuey Lecumberri**

**Director: Xavier Salas Puig**

**Codirector: Manuel Toledo Argany**

## **CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA**

Xavier Salas Puig, Professor del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat Neuroimagen en Epilepsia ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat Nuria Lacuey Lecumberri, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2009-2010), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 16 d'agost de dos mil deu.

## **CERTIFICAT DEL CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA**

Manuel Toledo Argany, Adjunto de Neurología de la Unidad de Epilepsia del Hospital Vall d´Hebrón,

FA CONSTAR,

que el treball titulat Neuroimagen en Epilepsia ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat Nuria Lacuey Lecumberri, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2009-2010), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 16 d'agost de dos mil deu.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>INTRODUCCIÓN:</b>	
-Historia de la epilepsia.....	2
-Epidemiología.....	3
-Definición de epilepsia.....	4
-Tipos de epilepsia. Clasificación.....	5
-Fisiopatología. Mecanismos básicos de la epilepsia:.....	7
• Epileptogénesis focal.....	8
• Epileptogénesis generalizada.....	9
-Formas de localización de la epilepsia focal:.....	10
1. Semiología mediante historia clínica y monitorización vídeo-EEG y signos localizadores y lateralizadores.....	11
-Auras.....	11
-Signos localizadores y lateralizadores durante el período crítico y postcrítico.....	13
2. Electroencefalograma (EEG).....	14
• EEG de superficie.....	14
-EEG en el diagnóstico de epilepsia.....	15
• EEG intracraneal.....	17
3. Magnetoencefalografía (MEG).....	18
4. Neuroimagen.....	20
• Neuroimagen estructural.....	20

• Neuroimagen funcional.....	21
-Tomografía por emisión de fotón simple:	
SPECT ictal e interictal y SISCOM.....	21
-Tomografía por emisión positrones (PET).....	23
-Resonancia magnética (RM).....	24
1. Secuencia potenciada en difusión (DWI).....	24
2. Secuencia de perfusión.....	24
Arterial Spin Labelled (ASL).....	25
3. Espectroscópica (SRM).....	25
4. Funcional (f-MRI).....	26
Brain oxygen level dependent signal (BOLD Signal)...	27
-Relevancia de la neuroimagen en la localización del foco epiléptico.....	28
 MATERIAL Y MÉTODOS.....	 31
HIPÓTESIS.....	34
OBJETIVOS.....	35
RESULTADOS.....	36
DISCUSIÓN .....	44
CONCLUSIÓN.....	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48

## RESUMEN

El objetivo de este estudio es describir las alteraciones interictales de perfusión en RM por técnica de arterial spin labelled (ASL) y difusión, en pacientes con epilepsia focal y analizar su posible valor lateralizador/localizador del foco epileptógeno.

Se trata de un estudio transversal de 53 pacientes adultos con epilepsia focal diagnosticados por semiología, RM y EEG. En todos ellos se realizó una RM de 3 TESLA con protocolo de epilepsia, que incluía secuencias de ASL. Las imágenes fueron sometidas a un análisis visual por un neurorradiólogo, clasificándolas en alteraciones de perfusión hemisféricas o focales.

La muestra tenía un 51% de hombres y una edad media de 42.9 años ( $\pm 16.5$ ). El 60% tenían epilepsias sintomáticas. El 64% eran fármacorresistentes. Las etiologías más frecuentes fueron vascular (15%), malformaciones del desarrollo cortical (15%) y tumoral (13%). Un 45% se clasificaron como epilepsia temporal, 32% frontal y 13% temporal posterior, 8% occipital y 2% parietal. El 45% presentaban crisis parciales complejas, entre las que la semiología automotora era la más frecuente (36%).

El ASL mostró, en un 74% de los pacientes, alteraciones de la perfusión interhemisféricas, observándose un valor lateralizador de éstas, especialmente cuando se observa hiperperfusión en la localización del foco y cuando se trata de epilepsia sintomática. Se observaron alteraciones focales en ASL que a pesar de encontrarse en un bajo porcentaje podrían tener valor localizador del área epileptógena.

## INTRODUCCIÓN:

### -Historia de la epilepsia:

La epilepsia se conoce desde épocas remotas, reflejando en gran medida la evolución de la medicina y la noción que los pueblos tenían acerca de la “enfermedad”. Sin estar ajenas a las concepciones filosóficas y políticas de cada época, las primeras visiones atribuían el origen de la enfermedad a los demonios así como al castigo divino. Las grandes civilizaciones antiguas, intentaron dar una explicación científica a este padecimiento, conocimiento que se perdió durante el periodo de oscurantismo en la Edad Media. Con el conocimiento de la anatomía y la fisiología en épocas más recientes, la epilepsia alcanzó un verdadero carácter científico que se ha venido a consolidar con la aparición de la biología molecular. (Campos y Kanner; Asconapé y Gil-Nagel)

Las primeras referencias históricas que se poseen sobre la epilepsia provienen de Egipto (3000 aC) y de Mesopotamia (1700 aC). En el Egipto faraónico, la epilepsia era considerada “una enfermedad sobrenatural”, siendo para ellos una enfermedad “enviada por los dioses a personas con fama o santidad”. En el primer texto de medicina babilónica, llamado *Sakikk* (todas las enfermedades), se describen las características clínicas del *antashubba*, que en sumerio significaba *enfermedad de las caídas* (epilepsia). (Campos y Kanner; Asconapé y Gil-Nagel)

Aproximadamente 700 años después, en la Grecia de Pericles, surge Hipócrates (400 aC), quien rechaza toda concepción sobrenatural, expresando en sus escritos *La enfermedad sagrada*, que la epilepsia “no me parece más sagrada ni más divina que las otras, ella tiene la misma naturaleza que el resto de las otras enfermedades ordinarias”.

Los conocimientos griegos acerca de la epilepsia fueron, sin embargo, olvidados por la Roma antigua, donde la epilepsia fue considerada una enfermedad impura y contagiosa, quizás por el recelo con que se veían los conocimientos provenientes del extranjero, produciéndose, un retroceso en cuanto a la concepción y al tratamiento de este padecimiento.

La Edad Media fue una época de oscurantismo, en la cual el desarrollo de las ciencias médicas fue mínimo, siempre influido por creencias religiosas y mágicas, en la

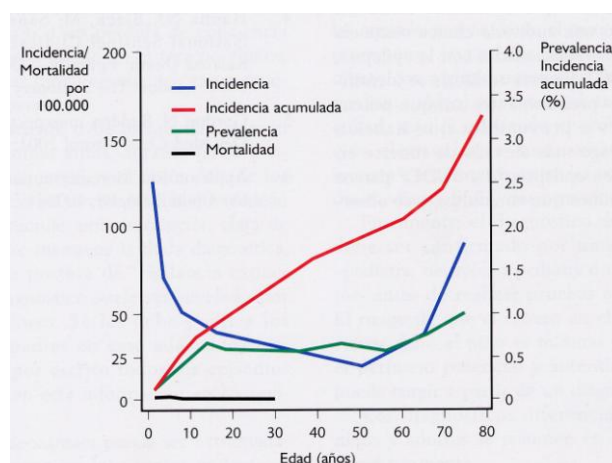
que el dominio del cristianismo era evidente en esta época en cuanto a las creencias sobre la epilepsia, de la cual se decía era producida por la posesión demoníaca del cuerpo. El estudio de la epilepsia como enfermedad producida en el sistema nervioso, como lo postulara Hipócrates, fue abandonado y la ignorancia acerca de la enfermedad comenzó un reinado que duraría casi intacto hasta el siglo XIX.

Es en el siglo XIX cuando, con los adelantos científicos logrados, se abandona finalmente la idea de que la epilepsia es causada por posesión demoníaca, y se acepta que es producida por una lesión orgánica a nivel del sistema nervioso.

Durante el siglo XX se han realizado innumerables adelantos en cuanto al estudio, diagnóstico y manejo de los pacientes con epilepsia, llevando a que ésta se considere actualmente no como una enfermedad, sino como un síndrome y a que su manejo no se limite a evitar la aparición de crisis, sino también a buscar la etiología de las crisis y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. (Campos y Kanner)

### **-Epidemiología:**

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes, afectando hasta un 1% de la población. El estudio epidemiológico más completo, de Rochester, Minnesota, refiere una incidencia poblacional anual ajustada por edad y sexos de 40 por 100000, con picos tanto en el primer año de vida como durante la senescencia, y una incidencia vital acumulativa del 3% a los 80 años de edad. (Asconapé y Gil-Nagel)



**Fig. 1.** Incidencia e incidencia acumulada, prevalencia y tasas de mortalidad a causa de la epilepsia en estudio de Rochester, Minnesota (1935-1974).

Los datos más recientes definen una prevalencia poblacional de 6,8/1.000



habitantes, lo que sugiere que aproximadamente 400.000 sujetos en el Reino Unido, 2.000.000 en los EEUU y 300.000 en España, padecen epilepsia activa. La amplia brecha creciente entre la prevalencia puntual y la incidencia vital acumulada, en muchos casos, invita a una reflexión sobre el carácter autolimitado de la enfermedad. Aproximadamente un tercio de todas las epilepsias con inicio en la infancia remitirá de forma espontánea al principio de la etapa adulta. La probabilidad de remisión espontánea dependerá principalmente del síndrome epiléptico específico.

La tasa de mortalidad anual ajustada por edad a causa de la epilepsia varía ampliamente entre los diferentes países, debido quizás a las diferencias entre las tasas de prevalencia y/o las diferencias en la metodología de recogida de datos en los certificados de defunción. Los factores asociados con una mortalidad más elevada incluyen el género masculino, la edad (menores de un año o mayores de 50), estado civil (soltero/a) y la epilepsia sintomática secundaria a una enfermedad cerebral difusa o focal. Aproximadamente en el 25% de los casos, la muerte puede estar relacionada con las convulsiones (estado epiléptico, herida accidental y muerte súbita no explicada). (Asconapé y Gil-Nagel)

### **-Definición de Epilepsia:**

Las convulsiones y la epilepsia son fenómenos clínicos producidos por la hiperexcitabilidad de las neuronas de los hemisferios cerebrales. Se pueden definir en términos tanto fisiológicos como clínicos.

*Fisiológicamente*, la epilepsia es el nombre que se refiere a las descargas ocasionales súbitas, excesivas, rápidas y locales de la sustancia gris. Las pruebas disponibles en la actualidad indican que las descargas neuronales incrementadas e hipsincrónicas constituyen las características esenciales implicadas en la generación de crisis epilépticas. (Asconapé y Gil-Nagel)

*Clínicamente*, una crisis epiléptica es una alteración intermitente estereotipada, generalmente no provocada de la conciencia, conducta, emoción, función motora o sensación, que se produce a causa de una descarga neuronal cortical. La epilepsia es una enfermedad en la que existe una predisposición a presentar crisis epilépticas, habitualmente de forma espontánea.

## **-Tipos de Epilepsia. Clasificación:**

Como en otras áreas de la Medicina, en el estudio de las epilepsias se ha considerado importante emplear términos comunes idénticos para designar las variaciones naturales de este grupo de enfermedades y facilitar la comunicación y el entendimiento universal. Como es también habitual en Medicina, se han propuesto clasificaciones, cada una de ellas con aportaciones importantes pero también con limitaciones, razón por la cual no han sido aceptadas de forma unánime, aunque sí han sido muy utilizadas. Ya en 1964, Gastaut propuso una clasificación de las crisis epilépticas basada en las características clínicas y electroencefalográficas. A finales de los años 70 un grupo de expertos, por encargo de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), elaboró una clasificación de las crisis muy similar y más adelante, en 1981, se aceptó una propuesta de clasificación, también encargada por la ILAE, vigente en el momento actual (Figura 2). Dicha clasificación se caracteriza por estar basada en la semiología de las crisis y en las características del electroencefalograma. Se basa en dos dicotomías:

### **a) Crisis generalizadas frente a crisis parciales.**

Las *crisis generalizadas* son las que se producen de una manera bilateral, simétrica y sincrónica, y traducen una descarga generalizada de toda la corteza cerebral. Cursan con pérdida de conciencia, a excepción de las crisis mioclónicas. El electroencefalograma (EEG) crítico e intercrítico muestra paroxismos generalizados, generalmente sincrónicos y simétricos.

Las *crisis parciales* traducen una descarga de un grupo de neuronas corticales localizadas en un área determinada. Su semiología dependerá de la funcionalidad de dicha área. El EEG crítico muestra un inicio focal y el EEG intercrítico, anomalías focales en el área correspondiente.

### **b) Parcial simple frente a parcial compleja**

Se definió como *crisis parcial simple* las crisis parciales (es decir, de inicio en un área de la corteza), cualquiera que sea su semiología, siempre y cuando el paciente conserve la conciencia. Se definió como *crisis parcial compleja* aquella en la que el paciente tiene alterada la conciencia.

Se trata de uno de los puntos más controvertido y criticable de la clasificación de 1981. En la práctica clínica hay pacientes con crisis parciales en los que es imposible determinar a lo largo de la entrevista si tienen o no alteración de la conciencia durante las crisis y también puede ser difícil establecer esta distinción analizando la semiología de las crisis en el registro videoelectroencefalográfico. Por ejemplo, existen crisis parciales que cursan con *afasia*, motivo por el cual el paciente no puede explicar lo que está sintiendo, y sin embargo se interpretan como alteración de la conciencia, no como un déficit focal. Hay crisis parciales que cursan con *amnesia* en las que el paciente es incapaz de recordar lo ocurrido, y sin embargo no se ha producido alteración de la conciencia. Por tanto, el concepto de conciencia tal como se aplica a la epilepsia no es equivalente al que se utiliza en otras áreas de la neurología, sino que incluye alteraciones focales como afasia, amnesia y probablemente otras formas de agnosia.

A pesar de su aceptación, autores de talla reconocida han criticado desde el primer momento algunos aspectos que todavía hoy no se han resuelto. Lüders y sus colaboradores han propuesto una clasificación alternativa basada exclusivamente en la semiología de las crisis, sin tener en cuenta las características del EEG. Esta clasificación ya se está utilizando con éxito durante los últimos años en Unidades de Epilepsia de Estados Unidos y Europa (Figura 3).

Básicamente, en la práctica clínica es fundamental distinguir entre:

-Crisis epiléptica aislada: convulsión generalizada en la que no hay datos que sugieran una posible recurrencia.

-Epilepsia: predisposición a presentar crisis epilépticas:

-Epilepsia generalizada: no hay un inicio focal

-Epilepsia focal: existe un inicio focal:

-*Sintomática*: en la que existe una lesión estructural.

-*Criptogénica*: sin evidencia de lesión estructural.

-*Idiopática*: sin lesión estructural. Base genética. Buen pronóstico.

Excepcional en el adulto.

**Fig.2** Clasificación internacional de las crisis epilépticas (ILAE, 1981)

<p><b>I. Crisis parciales (comienzo focal)</b></p> <p>A. Crisis parciales simples (sin alteración de la conciencia).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Con síntomas motores: con o sin marcha jacksoniana, movimientos versivos, posturales y fonatorios.</li> <li>2. Con síntomas sensitivos: somatosensitivos, visuales, auditivos, olfatorios, gustativos y vertiginosos.</li> <li>3. Con síntomas autonómicos: incremento del peristaltismo intestinal, vómito, incontinencia, palpitaciones, palidez, hiperemia, piloerección y midriasis.</li> <li>4. Con síntomas psíquicos: disfasia, dismnésica (p. ej., <i>déjà vu</i>), alteraciones cognitivas (p. ej., delirio epiléptico, distorsión del tiempo), cambios afectivos (p.ej., miedo, angustia), ilusiones (p. ej., macropsia) y alucinaciones complejas (p. ej., autoscopia, escenas).</li> </ol> <p>B. Crisis parciales complejas (con alteración de la conciencia, generalmente amnesia, afasia y otras agnosias).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inicio como crisis parcial simple seguido por alteración de la conciencia.</li> <li>2. Con alteración de la conciencia desde el inicio.</li> </ol> <p>C. Crisis parciales que evolucionan a generalizadas.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Parcial simple que evoluciona a generalizada.</li> <li>2. Parcial compleja que evoluciona a generalizada.</li> <li>3. Parcial simple con evolución a parcial compleja y a generalizada.</li> </ol>
<p><b>II. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)</b></p> <p>A. No convulsivas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Crisis de ausencia típica.</li> <li>2. Crisis de ausencia atípica.</li> <li>3. Crisis atónicas.</li> </ol> <p>B. Convulsivas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Crisis mioclónicas.</li> <li>2. Crisis clónicas.</li> <li>3. Crisis tónicas.</li> <li>4. Crisis tonicoclónicas.</li> <li>5. Crisis atónicas.</li> </ol>
<p><b>III. Crisis no clasificables</b></p>

**Fig.3** Nueva propuesta de clasificación de crisis epilépticas (Lüders y col. 1998)

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Auras (somatosensitivas, auditivas, olfatorias, abdominales, visuales, gustativas, autonómicas, psíquicas).</li> <li>2. Crisis autonómicas (vegetativas).</li> <li>3. Crisis dialépticas.</li> <li>4. Crisis motoras:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Simples (mioclónicas, espasmos, tonicoclónicas, tónicas, clónicas, versivas).</li> <li>b) Complejas (hipermotoras, automotoras, gelásticas).</li> </ol> </li> <li>5. Crisis especiales (atónicas, hipomotoras, astáticas, acinépticas, afásicas, mioclonía negativa).</li> <li>6. Episodios paroxísticos.</li> </ol> <p>** En la clasificación semiológica de las crisis también se consideran los parámetros de localización siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Izquierdo, derecho, localización somatotópica (p. ej., brazo izquierdo, pie derecho).</li> <li>2) Axial, bilateral asimétrico, generalizado.</li> <li>3) Hemisferio izquierdo, hemisferio derecho.</li> </ol>
---

**-Fisiopatología. Mecanismos básicos de la Epilepsia** (Asconapé y Gil-Nagel):

Existen diferencias fisiológicas fundamentales entre la epileptogénesis focal y la generalizada, que probablemente explican su amplio rango de manifestaciones clínicas y respuestas variadas a los diferentes agentes antiepilépticos.

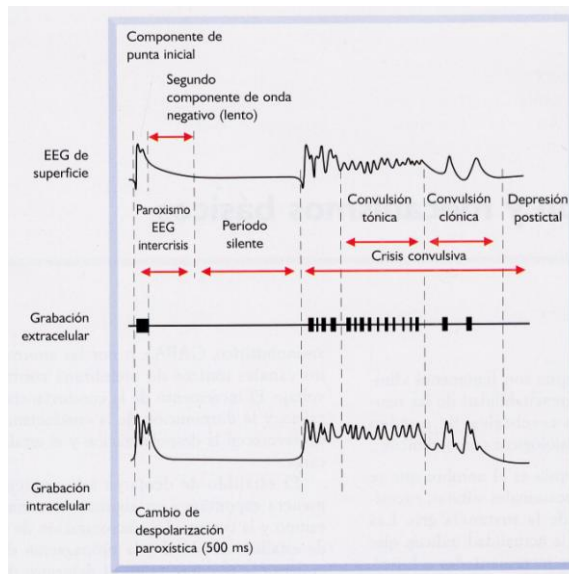
- **Epileptogénesis focal**

El correlato celular de la punta-onda intercrisis es un cambio de despolarización paroxística (PDS, *paroxysmal depolarization shift*), que desencadena un estallido rápido y corto de potenciales de acción, que termina en una post-hiperpolarización mantenida. El PDS puede producirse por un desequilibrio entre los neurotransmiores excitadores (glutamato y aspartato) e inhibidores (ácido gamma-aminobutírico, GABA), o por las anormalidades de los canales iónicos de membrana controlados por voltaje. El incremento de la conductancia de sodio y calcio, y la disminución de la conductancia de potasio favorecen la despolarización y el estallido de descarga.

El estallido de descarga asincrónica ocurre de manera espontánea en algunas neuronas del hipocampo y la corteza. La sincronización de la conducta de estallido neuronal y la propagación de descargas epilépticas requiere tanto el deterioro de la inhibición, como conexiones sinápticas excitatorias intactas.

La iniciación de la epileptogénesis focal se debe probablemente a un desequilibrio entre los neuromoduladores endógenos, entre los que la acetilcolina favorece la despolarización, y la dopamina que potencia la estabilidad de la membrana neuronal.

El conocimiento de la estructura de los receptores de los neurotransmisores proporciona una manera de entender los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos.



**Fig. 4.** Representación esquemática de los eventos neurofisiológicos en los trastornos con convulsiones.

- **Epileptogénesis generalizada**

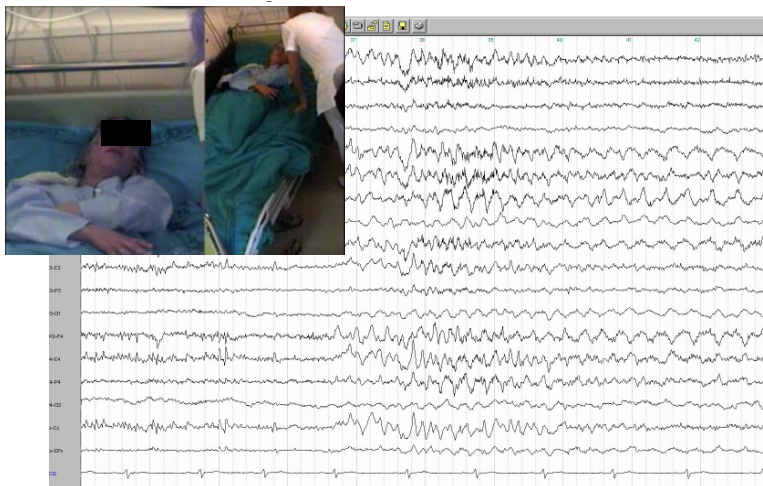
La punta-onda generalizada (GSW, *generalized spike-and-wave*) se produce por una interacción talámo-cortical anormal que oscila entre una excitación reforzada con descarga (punta-onda) y una inhibición reforzada con hiperpolarización (onda lenta). En humanos, la principal anomalía consiste en la hiperexcitabilidad cortical que puede ser debida a un defecto metabólico genéticamente determinado o a una anomalía morfológica menor, como la microdisgenesia.

Existen pruebas convincentes de que la epileptogénesis generalizada está mediada a través de los canales T de calcio que se encuentran en alta densidad en las neuronas talámicas y se activan por umbrales de voltaje relativamente bajo después de una despolarización mantenida. La corriente de calcio de bajo umbral (LTCS) que subyace a los ritmos talámicos lentos observados en la GSW de 3 ciclos por segundo (Hz) o las crisis de ausencia. El bloqueo selectivo de los canales T de calcio parece ser el mecanismo de acción de los fármacos antiausencia como etosuximida. (Asconapé y Gil-Nagel)

**-Formas de localización de Epilepsia Focal** (Sánchez-Álvarez y Villanueva; Campos y Kanner):

**1. Semiología mediante historia clínica y monitorización vídeo-EEG y signos localizadores y lateralizadores.**

Desde el inicio del conocimiento de la epilepsia se ha procedido a la observación y estudio de la semiología de las crisis epilépticas para poder caracterizarlas. Con la aplicación del vídeo-EEG se produjo un avance fundamental en la clasificación de la semiología de las crisis y se profundizó en el valor localizador y lateralizador de las mismas; siendo actualmente instrumento esencial en el estudio de los pacientes con epilepsia.



**Figura 5.** Registro simultáneo de una crisis dialéptica con inicio bioeléctrico en el lóbulo temporal derecho mediante Vídeo-EEG continuo.

El estudio de la semiología de las crisis, basado únicamente en la historia clínica, presenta algunas limitaciones tales como la alteración de conciencia y la amnesia del paciente durante los episodios o la afectación emocional de los testigos que les impide recordar con precisión los datos semiológicos de las crisis. Sin embargo, el estudio de las crisis de los pacientes a través de monitorización vídeo-EEG permite observar con detenimiento las mismas, lo cual hace posible la descripción de signos tanto lateralizadores (en relación al hemisferio de inicio o propagación de las crisis) como

localizadores (fundamentalmente en relación al lóbulo cerebral de inicio o propagación de las mismas).

La importancia de la lateralización y localización radica fundamentalmente en aquellos pacientes en que los datos obtenidos del registro EEG no son lo suficientemente informativos, por presentar un inicio no localizador, retrasado o contradictorio respecto a la clínica. Este aspecto es fundamental para un correcto manejo terapéutico, siendo especialmente importante en aquellos pacientes en los que se realiza una evaluación prequirúrgica.

La evaluación de las diferentes fases de las crisis epilépticas permitirá obtener información de cada una de ellas, que una vez correlacionada permitirá clasificar la crisis y concluir cuál es el origen y propagación de la misma. Se trata de un proceso en ocasiones bastante largo, pero que resulta fundamental en la evaluación y el diagnóstico de la epilepsia de muchos pacientes.

Así pues, se han descrito signos localizadores y lateralizadores, cuya identificación resulta fundamental en la evaluación de pacientes con epilepsia para poder clasificar y localizar el origen y propagación de las crisis.

Clasificación de los signos localizadores y lateralizadores en relación a las fases de una crisis:

- **Auras:**

El término *aura* se ha usado para referirse al conjunto de sensaciones anormales de naturaleza epiléptica que preceden a otro tipo de crisis. Estos síntomas constituyen en realidad la primera manifestación de una crisis epiléptica, tratándose por tanto de una *crisis parcial o focal simple* en ausencia de síntomas motores.

**-Auras epigástricas:** esta sensación es referida por los pacientes con diferentes expresiones (sensación de calor, hambre, quemazón ascendente desde el estómago). Aunque existe una mayor relación con las crisis temporales (fundamentalmente mesiales), se ha observado también en epilepsias extratemporales. Así, un estudio mostró su aparición en un 52% en epilepsia temporal frente al 12% en extratemporal, no existiendo una clara lateralización hemisférica. Es destacable que su asociación a crisis temporales es mayor cuando el aura epigástrica es seguida de automatismos orales y



manuales (puede llegar en este caso hasta un 98,3%)

**-Auras somatosensoriales:** Consisten en parestesias o dolor con una distribución somatotópica específica, generalmente en la parte distal de las extremidades y alrededor de la boca. Se suelen producir por activación epiléptica del área sensitiva primaria.(1) La activación del área sensitiva secundaria puede producir parestesias sin una clara distribución somatotópica (por ejemplo parestesias bilaterales y de predominio proximal). Existe un predominio de asociación de dicho signo, cuando se presenta de forma unilateral, con el hemisferio contralateral.

**-Auras visuales:** son ilusiones o alucinaciones visuales simples (luces, fosfenos...), que localizarían a nivel occipital contralateral.

**-Auras auditivas:** son ilusiones o alucinaciones auditivas, que se producen por activación de la corteza auditiva primaria (giro de Heschl contralateral a la ilusión o alucinación). Suelen ser indicativas de epilepsia neocortical temporal.(2)

**-Auras olfatorias:** consisten en la percepción de un olor anormal, en general de carácter desagradable. Las auras olfatorias se suelen producir por activación de la amígdala.

**-Auras gustativas:** el paciente nota un sabor anormal, en general, desagradable, como ocurre con las auras olfatorias. Las alucinaciones gustativas se deben generalmente a activación epiléptica de la ínsula.

**-Auras autonómicas:** se caracterizan por sensaciones que sugieren activación del sistema autonómico (palpitaciones, sensación de escalofríos...). Las auras autonómicas se pueden producir por estimulación de la región frontal basal, de la parte anterior del cíngulo y de la ínsula.

**-Auras psíquicas:** son sensaciones complejas que se acompañan de un “vivencia” determinada, por ejemplo una sensación de miedo (producida por la activación de la amígdala) o “deja vu”/ “jamais vu”(en relación a activación de la región temporal basal).

- **Signos localizadores y lateralizadores durante el período crítico y postcrítico:**

- **Distonía unilateral:** se ha observado fundamentalmente en epilepsias del lóbulo temporal, relacionándose fisiopatológicamente su producción con una activación a nivel de los ganglios basales. Existe una asociación de dicho signo con activación del hemisferio contralateral.

-**Automatismos manuales unilaterales:** se ha observado que dicho signo tiene valor lateralizador fundamentalmente cuando se asocia a distonía contralateral del miembro superior, en cuyo caso se asocian a afectación hemisférica ipsilateral a los automatismos.

-**Versión:** este signo es definido como desviación lateral o rotación forzada, sostenida y conjugada, a nivel cefálico, ocular y/o de tronco. La versión tiene un carácter lateralizador, contralateral al hemisferio de inicio de las crisis, en el caso de ser tardía y fundamentalmente en el caso de preceder a una crisis generalizada tónico clónica. Este signo también puede verse al final de la crisis generalizada tónico clónica, en cuyo caso se lateraliza como una versión oculocefálica ipsilateral al hemisferio de inicio de las crisis. Esta variación en la versión cefálica en relación a la fase de la crisis generalizada se ha relacionado con el hemisferio cerebral activado durante la crisis. En el caso de tratarse de una versión precoz aislada no presenta un valor lateralizador.

-**Clonías:** se producen por la activación del área motora primaria en el lóbulo frontal. En el caso de ser unilaterales suelen afectar a la cara y a la mano, presentando un predominio contralateral.

-**Parálisis de Todd:** es una paresia focal o lateralizada visible tras una crisis focal o generalizada. Suele ser de corta duración (minutos) después de una crisis única, pero en caso de crisis repetidas o *status epileptico* la paresia puede durar horas o días. La parálisis de Todd es siempre contralateral al hemisferio que generó la crisis.

-**“Signo del 4” y postura del “esgrimista”:** en las crisis generalizadas tónico-clónicas, coincidiendo con la fase tónica es observado en algunos pacientes el denominado “signo del 4”, consistente en la extensión de uno de los brazos mientras que el otro es flexionado a la altura del codo en infraversión en el caso del “signo del 4”, o

supraversión en la postura del “esgrimista”. El codo extendido generalmente localiza al lado contralateral.

**-Vómito ictal:** las arcadas o el vómito durante la crisis, mientras el paciente está inconsciente, y con amnesia posterior, suelen lateralizar la zona epileptógena al hemisferio derecho.

**-Afasia postictal:** consiste en afasia de diferentes grados, que aparece inmediatamente tras una crisis parcial, probablemente por inactivación temporal de las áreas del lenguaje (por un mecanismo similar a la parálisis de Todd). Es un signo que lateraliza la crisis con mucha fiabilidad al hemisferio dominante para el lenguaje. (3)

**-Vocalización o lenguaje ictal:** consiste en la verbalización de palabras (o frases) comprensibles que frecuentemente son repetidas en forma monótona. Es un signo que lateraliza al hemisferio no dominante y que generalmente se identifica en crisis de origen mesial temporal. (3)

**-“Nose-rubbing postictal”:** el gesto de frotarse la nariz tras la crisis es más frecuente en epilepsias temporales que extratemporales. Cuando se asocia a epilepsia temporal, el paciente se frota la nariz generalmente con la mano ipsilateral al lóbulo temporal que generó la crisis. Se ha relacionado con una hipersecreción nasal en relación con activación de la amígdala, fenómeno que produce que el paciente se toque la nariz.

## **2. Electroencefalograma (EEG)** (Campos y Kanner)

- **EEG de superficie:**

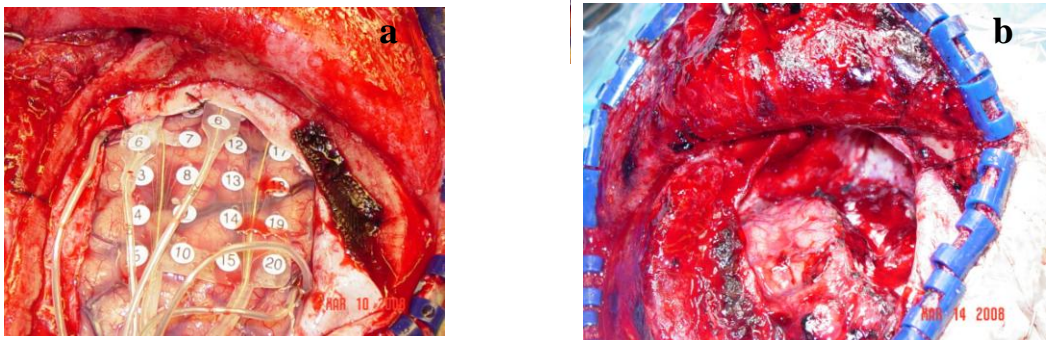
El EEG es el examen complementario que contribuye más específicamente al diagnóstico de epilepsia ya que puede mostrar alteraciones que tienen una muy alta correlación con la presencia clínica de este síndrome. Estos cambios pueden aparecer espontáneamente o inducidos por métodos de activación (hiperventilación, fotoestimulación o privación de sueño), tanto entre las crisis (descargas epileptiformes interictales) como durante los eventos clínicos (ictales). La actividad epileptiforme interictal es el hallazgo más habitual ya que los registros de crisis son infrecuentes en los estudios de rutina, con la excepción de las crisis de ausencia. Existen por otra parte alteraciones electroencefalográficas que no son específicas y que sólo permiten sospechar la existencia de cambios estructurales o funcionales, sin que ellos se



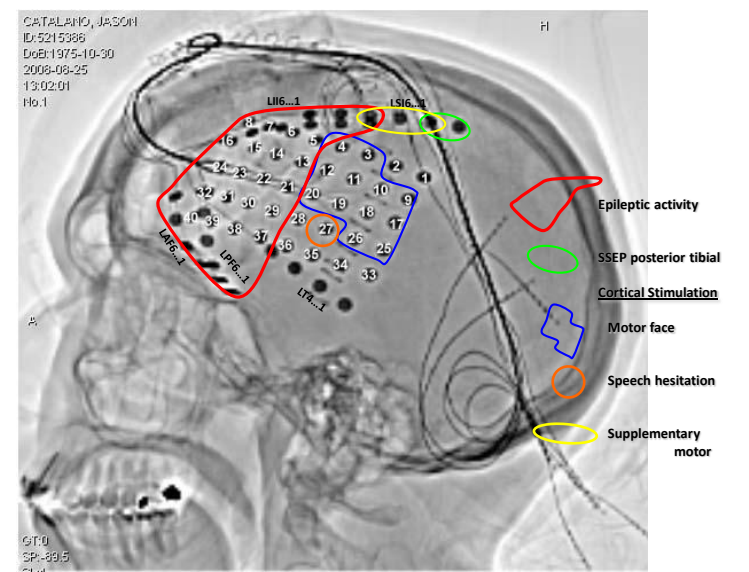


- **EEG intracraneal:**

En este caso los electrodos se colocan en la superficie del parénquima cerebral. Así pues, se trata de una técnica invasiva, no exenta de posibles complicaciones; las más frecuentes, infecciones o hematomas subdurales. Está indicada en los pacientes sometidos a una evaluación preoperatoria, realizándose para delimitar con exactitud el foco epileptógeno, así como localizar áreas funcionales involucradas en procesos como lenguaje o funciones sensitivomotoras, con el fin de preservarlas en la cirugía.



**Fig.8** a) Colocación de electrodos en parénquima cerebral b) Imagen post-resección quirúrgica



**Fig.9** Delimitación mediante electrodos intracraneanos del foco epileptógeno, así como áreas funcionales.

### **3. Magnetoencefalografía (MEG)** (Campos y Kanner):

#### Consideraciones generales:

La magnetoencefalografía consiste en el estudio sistemático de los campos magnéticos cerebrales. Su aplicación al estudio de la epilepsia comenzó a finales de los años sesenta. Sin embargo, es una técnica novedosa. A pesar de sus más de treinta años de historia, ha sido especialmente en la última década cuando la MEG ha experimentado un extraordinario desarrollo tecnológico y empiezan a vislumbrarse aplicaciones clínicas concretas.

#### Procedimiento:

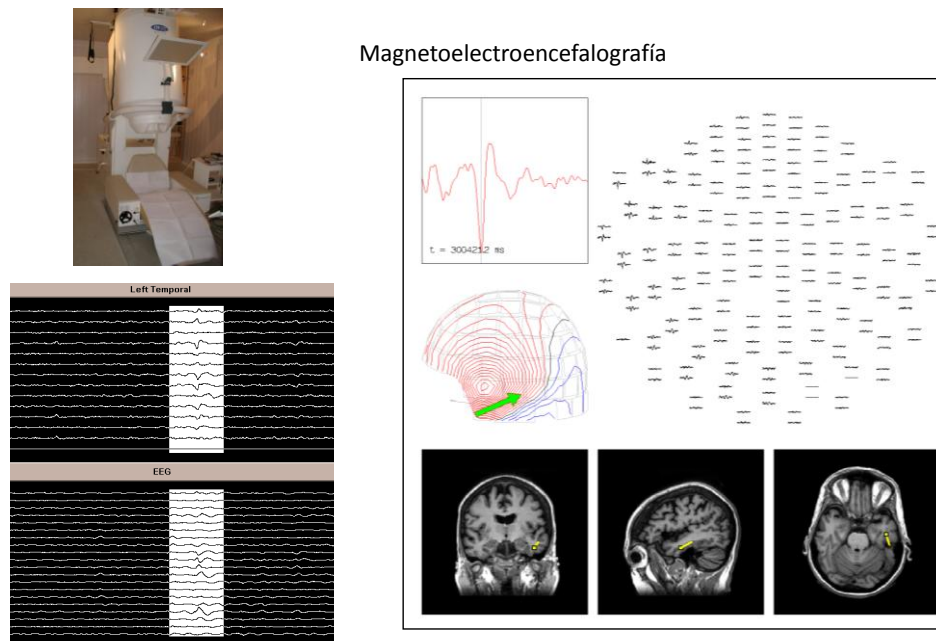
Consiste en la detección de la actividad magnética cerebral mediante la colocación de unos sensores. Se coloca al paciente sentado o tumbado, con la cabeza situada dentro del casco de la máquina a escasa distancia de los sensores magnéticos. El paciente debe estar desprovisto de cualquier metal u objeto magnetizable. No hace falta colocar electrodos en la cabeza, aunque habitualmente se registra EEG simultáneamente con electrodos no magnetizables. Dado que los sensores no tienen contacto directo con la cabeza del paciente se hace necesario disponer de un mecanismo de control directo de la posición de la cabeza en el espacio en cada instante. Para ese se disponen tres marcadores adicionales que permiten controlar la posición de la cabeza cuando es necesario. Por este motivo, la adquisición de datos se hace en muestras pequeñas con frecuente control de la posición de la cabeza y, por consiguiente, las sesiones de registro no pueden ser muy prolongadas (unas pocas horas).

#### Diferencias EEG/MEG:

La actividad detectada por la MEG está relacionada con la del EEG dado que los procesos neuronales que generan ambas modalidades son esencialmente los mismos.

La ventaja teórica principal de la MEG en la localización de generadores de actividad cerebral reside fundamentalmente en el hecho de que los campos magnéticos son menos sensibles que la señal de EEG a la atenuación al atravesar el cráneo y los demás tejidos extracerebrales, a la distorsión causada por los orificios naturales del

cráneo y a las inhomogeneidades del córtex cerebral. Esto permite que el análisis de la localización de generadores cerebrales resulte más sencillo.



**Fig.10** Detección de actividad electromagnética temporal izquierda mediante MEG.

### Aplicaciones de la MEG en epilepsia:

Las contribuciones de MEG al desarrollo de las Neurociencias constituyen un campo en expansión. Hasta ahora estas contribuciones se han desarrollado más en el campo de la ciencia básica, aunque cada vez se vislumbran más potenciales aplicaciones clínicas, dado que la capacidad de la MEG para delimitar el área epileptógena y sus vías de propagación ha quedado confirmada validando sus datos con los obtenidos mediante electroencefalografía intracraneal.

Uno de los retos principales de la MEG en su búsqueda de un lugar permanente en la práctica clínica, consiste en demostrar su validez y eficacia en el campo de la cirugía de epilepsia. En concreto, se espera que la MEG sea capaz de aportar información adicional sobre la localización del área epileptógena, especialmente en pacientes complicados, como aquellos con RM negativa, o con discrepancias entre los resultados neurofisiológicos y las pruebas de neuroimagen. En estos casos se espera que



la MEG pueda permitir guiar la colocación de electrodos intracraneales o bien en algunos casos, incluso llegar a obviar el estudio invasivo.

#### **4. Neuroimagen** (Guía Oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia; Campos y Kanner):

En las últimas décadas, las modalidades diagnósticas desarrolladas y aplicadas al estudio del sistema nervioso han permitido obtener información estructural y funcional, cada vez más depurada. Entre las modalidades diagnósticas existentes actualmente tenemos: la tomografía computarizada (TC), la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y las imágenes basadas en resonancia magnética (RM), se incluyen en esta categoría la angiorresonancia (ARM), la espectroscopía (SRM), las imágenes funcionales (f-MRI) y las imágenes por difusión y perfusión.

El desarrollo de las diferentes modalidades diagnósticas disponibles, ha hecho posible avanzar en la identificación de: malformaciones del desarrollo cortical (MDC), tumores, malformaciones vasculares (MV), esclerosis hipocampal y lesiones corticales adquiridas, todas relacionadas frecuentemente con epilepsias sintomáticas. Se considera que más del 70% de las epilepsias focales o parciales pueden estar asociadas a lesiones estructurales. (7)

La identificación de lesiones, a través de estos métodos diagnósticos, puede representar ventajas en términos de alternativas terapéuticas y pronóstico. Sin embargo, es de gran importancia ser muy cuidadosos en la correlación de los hallazgos en neuroimagen con los neurofisiológicos, y semiológicos, puesto que no necesariamente todas las lesiones estructurales identificadas son epileptogénicas.

- **Neuroimagen estructural:**

La RM es la modalidad diagnóstica de elección en el estudio del paciente con epilepsia. Sin embargo, la TC puede ser un método alternativo de estudio, en paciente que por alguna razón no pueden ser estudiados mediante RM por ser claustrofóbicos, tener marcapasos o requerir algún tipo de atención continua. Así, también se benefician con TC pacientes con posibles hematomas intracraneales agudos, fracturas asociadas y como complemento, para identificar calcificaciones o compromiso óseo. A pesar de

esto, la TC puede ser negativa en pacientes con lesiones expansivas pequeñas, esclerosis mesial temporal (EMT), alteraciones del desarrollo cortical, cavernomas... lesiones muy frecuentemente asociadas a epilepsia. Por tanto, y tal como recomienda la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), la técnica de neuroimagen de elección para el estudio de la epilepsia es la RM.

- **Neuroimagen funcional:**

**-Tomografía por emisión de fotón simple: SPECT ictal e interictal y SISCOM.**

Consideraciones generales:

Mediante esta técnica se obtienen imágenes tomográficas del cerebro en los tres planos del espacio. Para ello se inyecta en el paciente un radiotrazador, como el hexametilpropilenoamina oxima (HMPAO) o el dímero de etilcisteína (ECD), que tiene capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y fijarse en la célula cerebral. Esta sustancia va marcada con un isótopo radiactivo, que en ambos casos es el  $^{99m}\text{Tc}$ , para que pueda ser detectada en los equipos convencionales de medicina nuclear. Tras la inyección intravenosa, la distribución del radiofármaco es proporcional al flujo sanguíneo intracerebral. Tras la inyección venosa del radioligando, éste tarda unos 30 segundos en alcanzar el cerebro y solamente un 70% del mismo se fija durante el primer momento, mostrando la imagen de la SPECT ictal tanto la zona de inicio ictal, como las vías de propagación de la crisis.

Tipos:

- 1- *SPECT interictal*: La inyección del radiofármaco se hace con el paciente en condiciones basales, en reposo, a ser posible monitorizado mediante EEG y libre de crisis durante un período superior a 24 horas.
- 2- *SPECT ictal*: La inyección se realiza durante la crisis epiléptica, mientras el paciente está monitorizado mediante vídeo-EEG. Se debe inyectar lo más rápidamente posible tras el inicio de la crisis epiléptica. Este procedimiento requiere de personal especializado en el manejo de material radiactivo y una colaboración con el Servicio de Medicina Nuclear. Las imágenes gammagráficas pueden captarse hasta dos horas después de inyectar el trazador.

### Interpretación y utilidad:

La SPECT ictal muestra un aumento de captación del radiofármaco en la región epileptógena, como consecuencia de un aumento del flujo sanguíneo regional cerebral.

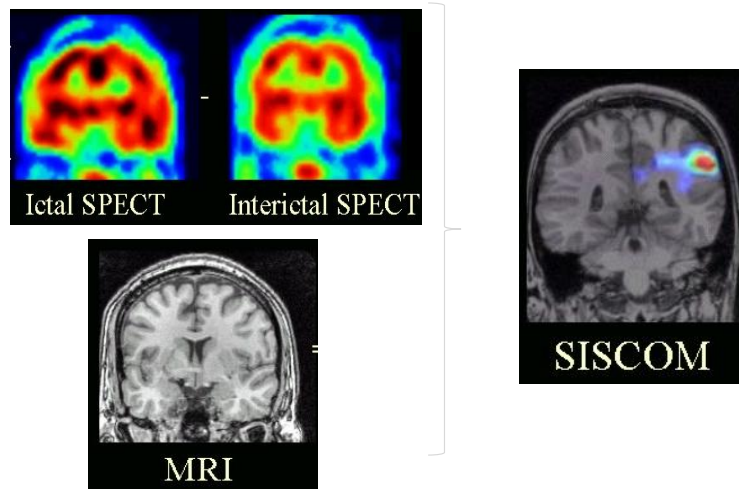
La SPECT interictal localiza la región epileptógena como una zona de hipoperfusión, por disminución focal del flujo sanguíneo regional cerebral.

Hasta la fecha, la SPECT es la técnica que más ha contribuido en la localización del foco epileptógeno, comparando la SPECT ictal con la interictal, demostrando áreas de hiperperfusión regional, en ocasiones superponiéndose a la RM estructural (SISCOM).

La SISCOM (*Substraction Ictal SPECT Co-registered to MRI*) se trata de una técnica en la que la imagen de sustracción entre la SPECT interictal y la ictal (con sólo los cambios positivos de perfusión a favor de la SPECT ictal) se fusiona a la imagen morfológica de la RM. La SISCOM aporta resolución anatómica a la imagen de la SPECT, además de aumentar la sensibilidad y la especificidad de la SPECT y de la RM.

Esta combinación de técnicas ha aumentado notablemente la interpretación de los resultados, formando parte actualmente de los protocolos diagnósticos habituales en unidades de epilepsia con monitorización de crisis. De esta forma, se ha comprobado una buena correlación entre los hallazgos clínicos, EEG y el pronóstico postquirúrgico en aquellos pacientes donde se resecó el área de hiperperfusión ictal.

**SISCOM**  
**Subtraction Ictal SPECT Co-registered to MRI**



**Fig. 11** Corregistro de SPECT basal e ictal y fusión con RM (SISCOM). Se observa una hiperperfusión frontal izquierda.

**-Tomografía por emisión positrones (PET):**

**Consideraciones generales:**

Esta técnica es una exploración funcional en la que se obtienen cortes tomográficos del cerebro, tras la inyección intravenosa de un trazador radiactivo emisor de positrones. Dependiendo del trazador, es posible estudiar diversas funciones cerebrales (flujo sanguíneo, metabolismo cerebral, neurotransmisores). El trazador más empleado en la práctica clínica en epilepsia es la fluordesoxiglucosa marcada con flúor<sup>18</sup> (<sup>18</sup>F-FDG), que representa el metabolismo cerebral de glucosa. La PET con <sup>18</sup>F-FDG permite únicamente el estudio interictal del paciente, al revelar una hipocaptación por una disfunción cerebral en la región epileptógena. Esta zona hipometabólica suele ser más extensa que la región epileptógena histológica.

También ha sido utilizado el <sup>11</sup>C-Flumazenil, que ha demostrado una alteración en la concentración de receptores GABA, en la región epileptógena de pacientes con epilepsia temporal o extratemporal. (8)

La desventaja del PET es su elevado costo.

## **-Resonancia magnética(RM) :**

### **1- Secuencia potenciada en difusión (DWI):**

La secuencia potenciada en difusión (DWI) es sensible a modificaciones del volumen de los espacios intracelulares y/o a un cambio en el volumen y la viscosidad intracelular. Cuando existe un daño neuronal, se produce un fallo de la bomba de sodio-potasio de la membrana celular, que produce un aumento del líquido intracelular, dando lugar a la balonización de las células. Cuando esto ocurre, la capacidad del agua para difundir por el espacio intracelular disminuye. Esta restricción de la difusibilidad se corresponde con una intensidad de señal elevada en las imágenes DWI y una reducción en el ADC ( Aparent Coefficient Difusión). Se trata de un método simple y rápido permitiendo aportar elementos importantes para el diagnóstico de ciertas patologías.

Actualmente su campo de aplicación sobrepasa el campo de la patología vascular , teniendo un gran valor diagnóstico en el estudio de pacientes con epilepsia. En el curso de una crisis o un estatus epiléptico, se puede observar una reacción edematosa afectando especialmente al córtex, que puede ser extensa apareciendo una hiperseñal en secuencias potenciadas en difusión y una restricción en el ADC, siendo difícil de diferenciar de las lesiones isquémicas. Sin embargo, el edema postcrítico es frecuentemente reversible.

### **2- Secuencia de perfusión:**

La imagen potenciada en difusión se combina a menudo con la imagen de perfusión para evaluar el flujo sanguíneo cerebral (FSC) relativo, el volumen sanguíneo cerebral (VSC), los tiempos medios de tránsito y los tiempos hasta la perfusión máxima. Para estas técnicas hay que inyectar habitualmente una gran cantidad de gadolinio y determinar la velocidad a la que circula el gadolinio a través del cerebro. En esta técnica se obtiene una imagen plana de eco rápido del cerebro inyectando un bolo de material de contraste de gadolinio con un inyector mecánico a un ritmo de 3-5 cm por segundo. Cuando el gadolinio concentrado llega al cerebro (y produce una señal oscura en una imagen de eco de gradiente potenciada en T2) se obtienen múltiples imágenes de la mismas zonas. Gráficamente podemos ver cómo la intensidad de la señal de la sustancia gris y blanca disminuye gradualmente cuando el gadolinio penetra en el lecho capilar que perfunde el tejido. Con un bolo rápido y una imagen potenciada en T2, la inyección

de gadolinio muy concentrado induce una disminución de la señal. Cuando el gadolinio sale del lecho capilar tras su primer paso, aumenta nuevamente la intensidad de la señal del cerebro adyacente. Registrando la curva de entrada se pueden analizar posteriormente los parámetros del flujo sanguíneo. A partir de los datos originales de intensidad en el eje y, y los dos datos de tiempo en el eje x, se calcula el tiempo que transcurre hasta el efecto máximo del gadolinio y el tiempo medio de tránsito.

Existen también otras técnicas que permiten marcar la sangre sin necesidad de administrar un medio de contraste: **Arterial Spin Labelled (ASL)**.

El método de perfusión con técnica de ASL agrega una nueva dimensión funcional de la evaluación no invasiva del cerebro con la resonancia magnética. Esta modalidad de perfusión magnetiza el agua arterial permitiendo la medición del flujo sanguíneo cerebral sin administración del medio de contraste, obteniendo mapas como indicador de la activación cerebral.

Con las técnicas anteriores sólo se tiene una oportunidad y no se pueden repetir las exploraciones debido a la circulación del gadolinio. El ASL permite evaluar con gran exactitud el flujo sanguíneo cerebral absoluto y se puede utilizar repetidas veces en un mismo paciente. Tiene algunos inconvenientes, como la baja relación señal/ruido y los artefactos de susceptibilidad.

### **3-Espectroscópica (SRM):**

El uso de la SRM permite la evaluación de la integridad, así como de la función de las neuronas, a través de la medición del metabolito N-acetil aspartato (NAA), un producto normal del metabolismo celular de la neurona. El NAA es un indicador de disfunción neuronal y no sólo de pérdida celular. Otros metabolitos que pueden ser medidos con el uso de esta técnica son creatina, colina, lactato, GABA, glutamato y glutamina. Perfiles anormales de estos metabolitos pueden ser encontrados en lóbulos temporales que son normales en la RM, así como en cerca de 50% de pacientes con una anomalía estructural de uno de los hipocampos, indicando que la SRM puede ser muy sensible detectando patología.

La SRM es muy útil para lateralizar el lóbulo temporal epiléptico en aquellos pacientes con atrofia de ambos hipocampos. La capacidad de la SRM para detectar

anormalidades (83%) es similar a la capacidad de la RM de detectar pérdida de volumen a nivel del hipocampo. Cuando ambos métodos se combinan la capacidad para la detección crece a un 93%. (9)

#### **4- Funcional (f-MRI):**

El propósito de la f-MRI es realizar una localización anatómica de un proceso funcional. Durante un proceso mental se produce un aumento de la actividad neuronal, el cual es apoyado por un incremento local de flujo sanguíneo. No es la actividad neuronal per se lo que se mide con f-MRI, sino más bien las demandas metabólicas resarcidas por el flujo sanguíneo cerebral (volumen por unidad de tiempo), y que a su vez varían según edad, estado de salud y nivel de actividad física. La especificidad espacial de los cambios de flujo sanguíneo cerebral como indicador de actividad neuronal tiene sus limitaciones, ya que el cambio hemodinámico producto de la activación neuronal abarca un área anatómica mayor en comparación al área anatómica en la cual la actividad eléctrica neuronal está aumentada.

La f-MRI es una técnica que permite la adquisición de imágenes en un tiempo tan pequeño como 20 milisegundos. Esta herramienta diagnóstica permite el mapeo de diferentes regiones cerebrales, basada en la medición de la activación cerebral funcional. Puede ser usada para evaluar regiones específicas cerebrales durante actividades motoras, de audición, visión, gusto, olfato, producción de lenguaje y otras funciones cognitivas. Actualmente puede ser usada para lateralizar el lenguaje, así como para la detección de focos epileptógenos, especialmente cuando esta técnica es usada durante la crisis epiléptica. (10)

La mayoría de los estudios de f-MRI que se realizan actualmente se basan en el método de contraste dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD).

#### **BOLD Signal (Brain oxygen level dependent signal)**

En 1936 Linus Pauling y Charles Coryell realizaron investigaciones sistemáticas sobre la estructura de la hemoglobina. Ellos descubrieron que la molécula de hemoglobina tiene propiedades magnéticas que varían dependiendo si la molécula está unida o no al oxígeno.

La hemoglobina oxigenada es diamagnética, presentando entonces una débil

repulsión ante un campo magnético. La hemoglobina desoxigenada, por otro lado, es paramagnética, y es atraída a un campo magnético. La hemoglobina desoxigenada tiene un 20% de mayor susceptibilidad magnética. Esto significa que presenta una mayor magnetización cuando es colocada en un campo magnético. Se requieren fuertes campos magnéticos para poder apreciar el contraste basado en la concentración de oxígeno en el flujo sanguíneo cerebral, y se deben utilizar secuencias de RM sensibles a T2. La sangre altamente oxigenada muestra mayor señal, y la desoxigenada menor señal de RM.

### **Realización de un estudio por f-MRI:**

1.-Se plantea un diseño experimental buscando la correlación topográfica-funcional de un evento de activación neuronal: por ejemplo: activación de corteza motora pre-frontal izquierda ante movimiento voluntario de la mano derecha. Se intentan eliminar variables que puedan confundir los resultados o aumentar el ruido en la señal obtenida (ocurrirá activación occipital por la lectura de instrucciones o activación en zonas de lenguaje si las instrucciones son verbales, además de la activación de corteza motora)

2.-Incremento de actividad neuronal

3.-Liberación de sustancias vasoactivas por parte de las neuronas (principalmente óxido nítrico)

4.-Dilatación vascular local

5.-Incremento de flujo sanguíneo

6.-Disminución relativa de la hemoglobina desoxigenada, debido a una mayor entrega que consumo de oxígeno.

7.-El exceso de sangre oxigenada fluye en las regiones activas y “lava” el volumen de sangre desoxigenada. El contraste BOLD ocurre no porque la hemoglobina oxigenada aumenta, sino porque la hemoglobina desoxigenada suprime la intensidad de la señal de RM, y al ser desplazada por el flujo de sangre con mayor concentración de hemoglobina oxigenada, permite la obtención de una mayor señal de RM.

8.-La señal BOLD está asociada a eventos únicos. La mayor amplitud se registra de 4 a 6 segundos tras el inicio del evento y esto es parte de las limitaciones de especificidad temporal de la f-MRI. La señal disminuye de nuevo cuando el flujo disminuye pero el



volumen permanece aumentado, fenómeno conocido como “Under-shoot”, resultado del nuevo aumento de la concentración de hemoglobina desoxigenada.

9.-Procesamiento de la información, análisis estadístico, presentación de los resultados de las zonas de activación cortical sobre imágenes de RM.

### **-Relevancia de la neuroimagen en localización del foco epiléptico:**

Como ya se ha mencionado con anterioridad, la epilepsia se encuentra entre las enfermedades neurológicas más comunes, afectando hasta un 1% de la población. Las crisis parciales complejas son el tipo de epilepsia de difícil control más frecuente en adultos.

En un alto porcentaje de la epilepsia focal, es posible encontrar una lesión mediante neuroimagen estructural. Sin embargo, en algunos casos, no va a ser evidente, siendo catalogada de epilepsia criptogénica, y para la cual van a ser necesarias otras pruebas para la localización del foco, dado que es fundamental tanto para el diagnóstico etiológico como para un correcto manejo terapéutico, incluyendo la selección de pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia.

El tratamiento quirúrgico precoz en pacientes con epilepsia parcial refractaria ofrece una mayor probabilidad de rehabilitación psicosocial del paciente. La evaluación prequirúrgica de estos casos es compleja y depende de un abordaje multidisciplinario. La definición precisa de la causa de la epilepsia y su área(s) de inicio de crisis es extremadamente importante, ya que estos factores son esenciales para planificar la cirugía y para el pronóstico postoperatorio.

Actualmente, la gran mayoría de los síndromes epilépticos que pueden tener un control total de sus crisis después de la cirugía son diagnosticados en forma no invasiva o poco invasiva. Aproximadamente 60 a 80% de estos pacientes puede tener un resultado satisfactorio postcirugía, en su mayoría con control total de sus crisis. Muchos pacientes con alteraciones epileptogénicas más complejas también pueden ser beneficiados con la cirugía, pero son necesarios estudios invasivos, en los que el pronóstico del control de las crisis es significativamente peor, tanto por la mayor dificultad para la precisión en la localización del foco como por la utilización de métodos invasivos.

De hecho, se podrían beneficiar del tratamiento quirúrgico un mayor número de pacientes con el uso de procedimientos más asequibles y fáciles para identificar el foco epileptogénico.

En este sentido, han demostrado su utilidad tanto en investigación como en la práctica clínica habitual las técnicas de SPECT, PET y RM con pruebas dinámicas o funcionales.

Hasta la fecha, la técnica que más ha contribuido en la localización del foco epileptógeno es el SPECT ictal comparado con el SPECT interictal, demostrando áreas de hiperperfusión regional, en ocasiones superponiéndose a la RM estructural. Esta combinación de técnicas ha aumentado notablemente la interpretación de los resultados, formando parte actualmente de los protocolos diagnósticos habituales en unidades de epilepsia con monitorización de crisis. De esta forma, se ha comprobado una buena correlación entre los hallazgos clínicos, EEG y el pronóstico postquirúrgico en aquellos pacientes donde se resecó el área de hiperperfusión ictal.

Por otro lado, el PET es una prueba de uso relativamente reciente en epilepsia que analiza alteraciones metabólicas cerebrales. A pesar de no poder ser realizada de forma ictal, las alteraciones interictales han demostrado la localización del foco epileptógeno en un elevado porcentaje de pacientes, correlacionándose con el diagnóstico histológico y un pronóstico favorable postquirúrgico. Por lo tanto, podemos afirmar que actualmente el PET es una prueba de elevado valor diagnóstico en epilepsia, especialmente en pacientes con epilepsia criptogénica.

En la actualidad, se comienzan a utilizar estudios dinámicos con RM. La mayoría de estudios en epilepsia han descritos alteraciones post status epiléptico, en los que se describe la relación entre actividad epiléptica prolongada y cambios en imágenes de perfusión y difusión en RM, mostrando la aparición de lesiones hiperintensas en secuencias de difusión probablemente debido al edema citotóxico y la liberación de neurotransmisores citotóxicos que se producen tras una actividad prolongada y áreas de hiperperfusión en el período ictal en relación al hipermetabolismo e hipoperfusión interictal. (11-13)

Se trata de procedimientos poco invasivos o en el caso de la RM (con secuencias de ASL y difusión) no invasivos que pueden ayudar en la localización del foco

epiléptico. En la evaluación prequirúrgica pueden orientar en la localización de los electrodos intracraneales, o incluso llegar a localizar el foco de manera precisa, ya que el mapeo del foco epileptógeno con electrodos intracraneales es técnicamente difícil, el riesgo de complicaciones comparables a los riesgos de la propia cirugía y sus costos son altos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Este proyecto consiste en un estudio transversal de pacientes con diagnóstico de epilepsia focal sometidos a una exploración de RM 3 TESLA en el que se valoran las alteraciones interictales en las secuencias de perfusión y difusión.

Los datos de los pacientes del estudio fueron recogidos procedentes de las consultas externas de la Unidad de Epilepsia del Servicio de Neurología del Hospital Universitari Vall d'Hebron y de los pacientes ingresados en dicho servicio que habían sido sometidos a una exploración de RM con protocolo de epilepsia.

Se seleccionaron los pacientes mayores de 16 años en los que se solicitó la exploración de neuroimagen por el diagnóstico de epilepsia focal. El período de inclusión fue desde enero de 2010 hasta mayo de ese mismo año. Fueron excluidos los pacientes en los que no se había realizado una RM de 3 TESLA con protocolo de epilepsia que incluía secuencias de perfusión por ASL, y aquellos que no tenían el diagnóstico de epilepsia focal por criterios clínicos y electroencefalográficos.

Todos los pacientes fueron recogidos de manera consecutiva. En ellos se revisó la historia clínica, incluyendo datos demográficos y clínicos de relevancia, y además se hizo especial énfasis en las características de la epilepsia y los tipos de crisis basado en su mayoría en el testimonio del propio paciente y los testigos. Las características de la epilepsia incluían datos sobre la semiología, duración y frecuencia de las crisis; así como la etiología, la farmacorresistencia y el estudio electroencefalográfico.

El diagnóstico de epilepsia focal fue realizado por tres neurólogos especialistas en epilepsia basándose en la anamnesis y en los resultados de las pruebas complementarias de EEG y RM estructural.

Se clasificaron las crisis según las dos clasificaciones utilizadas en la actualidad:

En primer lugar, según la Clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) 1981, vigente en el momento actual y caracterizada por estar basada en la semiología de las crisis y las características electroencefalográficas. Se clasificaron en crisis parcial simple (CPS), crisis parcial compleja (CPC), secundariamente generalizada (CPSG) y tónico clónica generalizada (CTCG). (14)

En segundo lugar, según la clasificación semiológica de Lüders (1998), propuesta por dicho autor y sus colaboradores, basada exclusivamente en la semiología

de las crisis, sin tener en cuenta las características del EEG. Se clasificaron las crisis en automotora, hipermotora, axial tónica, dialéptica, tónico clónica generalizada, tónica o clónica, versiva, visual, audiogénica, afásica, abdominal o autonómica.(15)

El EEG se realizó con montajes de superficie según el sistema Internacional 10-20. Todos los pacientes fueron sometidos a un estudio basal intercrítico. Ocasionalmente, se hicieron estudios de duración prolongada en vigilia y sueño con Video-EEG. Para el registro EEG se utilizó un polígrafo de registro continuo con Video asociado Deltamed (Natus Medical Incorporated, CA, USA) con 60 canales. Los registros fueron interpretados por dos neurofisiólogos especialistas en Electroencefalografía.

Para la valoración estructural cerebral se empleó una máquina de resonancia magnética (RM) con un campo de 3 tesla (SIEMENS MAGNETOM TRIO RIN SYNGO MR B15) . Todos los exámenes se iniciaron con secuencias potenciadas en T1 y T2 cubriendo la totalidad del cerebro en los diferentes planos del espacio, con una antena de 36 canales y cortes de 3 mm de espesor. Las imágenes potenciadas en T1 (espin-eco, inversión recuperación) permitieron estudiar las anomalías morfológicas del cerebro. Las imágenes en T2 (espin-eco, FLAIR) permitieron detectar o descartar patologías que aumentan la concentración de agua en el parénquima (tumor, infección, isquemia, edema, etc) o de un proceso cicatricial de gliosis. Para la búsqueda de depósitos de hemosiderina (post-traumático, malformaciones vasculares,...), estigmas de lesiones epileptógenas, se utilizaron secuencias de susceptibilidad magnética SWI. La adquisición volumétrica en cortes finos 3D con inversión recuperación y la reconstrucción en los tres planos del espacio a partir de estas imágenes, siguiendo la orientación del hipocampo, facilitó la valoración de trastornos de la migración y de la giración. En todos los casos para estudiar bien el hipocampo se adicionaron secuencias coronales potenciadas en T2 (espin eco, FLAIR) de 2 mm orientadas con el hipocampo y cubriendo todo el cerebro. La inyección de gadolinio intravenoso se reservó para la caracterización de ciertas anomalías tumorales o malformaciones vasculares.

En este estudio se utilizó como complemento indispensable de la valoración de la imagen morfológica cerebral, secuencias potenciadas en difusión (b:1000) y perfusión con técnica de arterial spin labeling (ASL), esperando dar una mayor sensibilidad a la resonancia magnética en la detección y localización de anomalías

cerebrales y localización de focos epileptógenos en los estudios de pacientes con epilepsias focales de difícil control.

Mediante este estudio, se localizó un posible foco epileptógeno, muchas veces en concordancia con la lesión estructural. Se analizaron de manera exhaustiva las imágenes de perfusión y difusión junto con un epileptólogo y un neurorradiólogo, no conocedor de la clínica ni la sospecha del posible foco, mediante un análisis visual de las imágenes.

Los resultados en las secuencias de ASL se basaron en las asimetrías interhemisféricas, y en los cambios locales observados sobre el foco epileptógeno. Las alteraciones en las secuencias de difusión se describieron en función de los cambios en la intensidad de la imagen junto con la restricción observada en el ADC.

Cuando no hubo concordancia entre los hallazgos clínicos, EEG y radiológicos entre los distintos especialistas se excluyeron los pacientes del estudio.

Los hallazgos clínicos, EEG y de Neuroimagen fueron codificados para la introducción en una base de datos. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 17.0 (Inc., IL, USA) para el estudio descriptivo y de frecuencias. Las comparaciones de variables categóricas se realizó mediante el test de Chi-cuadrado. Se utilizó el test de Mann-Whitney para la comparación de variables no paramétricas.

## **HIPÓTESIS**

En la epilepsia se han observado mediante diferentes técnicas alteraciones del flujo y el metabolismo cerebral en correlación directa con el foco epileptógeno. En la actualidad tan sólo se aceptan como prueba funcional localizadora del foco epileptógeno los estudios de SPECT comparando actividad basal e ictal y PET intercrítico cerebral. En concreto, se ha demostrado un aumento de la captación de radioisótopos en el periodo ictal y una hipocaptación en el estudio intercrítico.

Las técnicas de perfusión de RM valoran la cantidad de flujo (ASL) o la velocidad del mismo (PWI) en el cerebro. Es por ello, que la RM podría ser una prueba de utilidad, ya utilizada para los estudios estructurales, en la localización funcional de las áreas epileptógenas. Además, estudios con secuencias de difusión han mostrado alteraciones debido al daño cerebral causado tras un status epiléptico. Es también por ello que podría ser utilizado como técnica complementaria en la localización del foco.

En la actualidad existen pocos estudios y con bastantes limitaciones metodológicas que valoran la relevancia de estos hallazgos en los pacientes con epilepsia focal. Por ello, nosotros hemos planteado realizar un trabajo, en donde se valoran las alteraciones de perfusión y difusión intercríticas en los pacientes con epilepsia focal, para intentar identificar si existen patrones que puedan ayudar al diagnóstico y localización anatómica de la epilepsia.

## **OBJETIVOS**

En este estudio se pretende describir los cambios en Resonancia Magnética en la perfusión cerebral por secuencias ASL y difusión en pacientes con epilepsia focal con el fin de mostrar posibles asimetrías o cambios focales que puedan tener relación con la localización del foco epileptógeno y estudiar si pueden tener un valor localizador o lateralizador de la epilepsia focal.



## RESULTADOS:

Se analizaron 53 pacientes adultos con epilepsia focal. Se analizaron 27 hombres y 26 mujeres con una edad media de 42.9 años ( $\pm 16.5$ ) [18-84] con una frecuencia de crisis mensuales de 5.5 ( $\pm 10.68$ )[0.1-60].

El 60% tenían epilepsias sintomáticas, en el 40% no se evidenció lesión estructural responsable de la epilepsia, siendo catalogadas de criptogénicas.

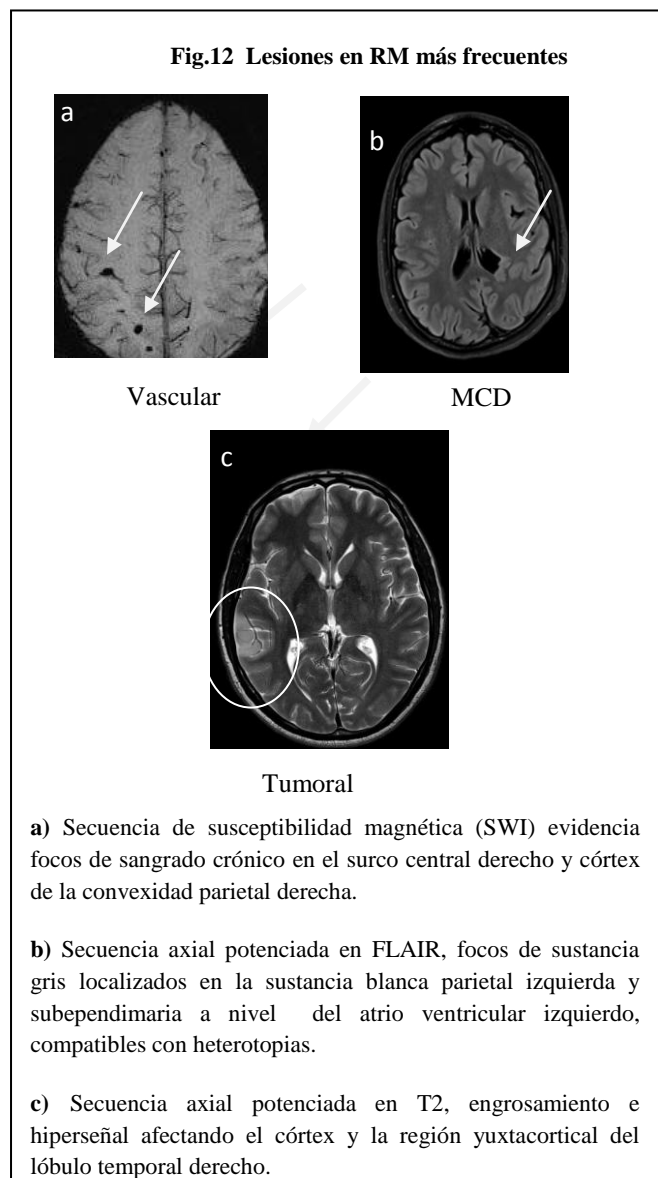
El 64% eran farmacorresistentes.

Se encontró una amplia variedad de lesiones en RM estructural entre las que las etiologías más frecuentes fueron vascular (15.1%), malformaciones del desarrollo cortical (MCD) (15.1%) y tumoral (13.2%). (fig.12) (TABLA 1).

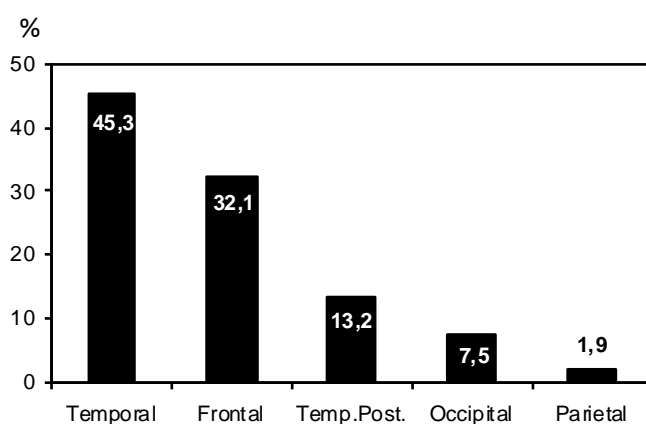
Tabla 1: Resultados RM estructural	
Lesión	N(%)
Normal	20 (38)
Vascular	8(15)
MCD	8 (15)
Tumor	7 (13)
EMT	1 (2)
Atrofia	3 (6)
Postrumático	3 (6)
Lesión inespecífica	2 (4)
Postquirúrgico	1 (2)

MCD=malformación del desarrollo cortical

EMT=esclerosis temporal mesial



Basándonos en la localización del foco epileptógeno, de acuerdo con los hallazgos clínicos, EEG y de RM estructural, el 45% de los pacientes fueron diagnosticados de epilepsia temporal, 32% frontal, 13% temporal posterior, 8% occipital, y 2% parietal (Figura 13). El 45% de los pacientes tenían el foco epileptógeno localizado sobre el hemisferio izquierdo, y el 40% en el derecho (Tabla 4). A pesar de ser diagnosticados de epilepsias focales, en el 15% (8 pacientes), no se pudo lateralizar el área epileptógena, por lo que se excluyeron para el estudio posterior del posible valor localizador/lateralizador del área epileptógena mediante ASL.



**Figura 13:** Distribución de los pacientes por localización del área epileptógena.

Se clasificó la epilepsia, en primer lugar, según la clasificación de crisis epilépticas de la ILAE (1981) (14). Las crisis más frecuentes fueron las parciales complejas (CPC) (TABLA 2). En segundo lugar, según la clasificación semiológica de Lüders (15). El tipo de crisis más frecuente fueron las automotoras, seguido de las crisis axiales tónicas, crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas (TCSG) y parciales tónicas o clónicas (TABLA 3).

<b>Tipo de crisis predominante</b>	<b>N(%)</b>
CPS	15 (28,3)
CPC	24(45,3)
CPSG	14 (26,4)

CPS=crisis parcial simple

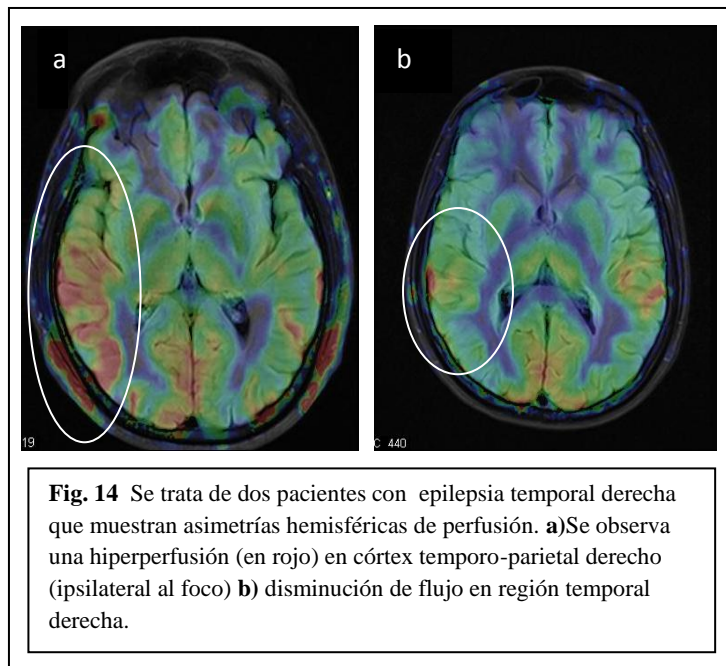
CPC=crisis parcial compleja

CPSG=crisis parcial secundariamente generalizada

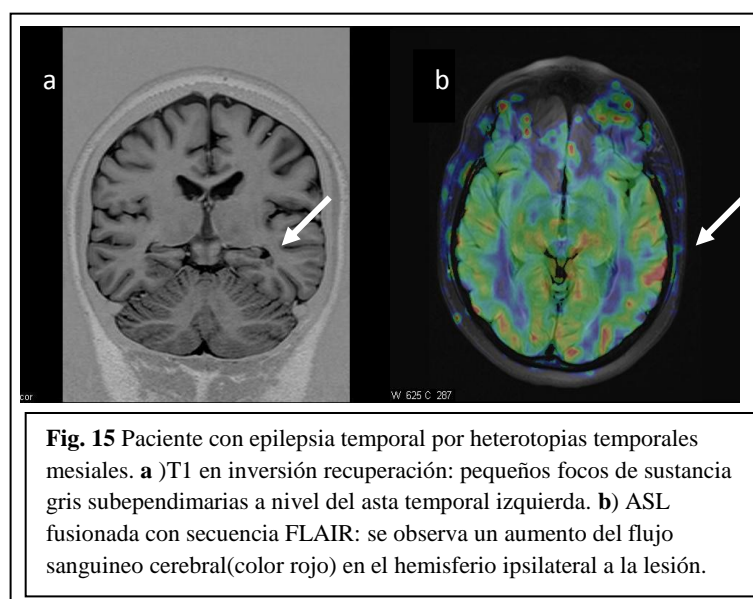
<b>Tipo de crisis</b>	<b>N(%)</b>
Automotora	19 (36)
Axial tónica	5(9)
TCSG	5 (9)
Tónico/Clónica	5 (9)
Afásica	4 (8)
Hipermotora	4 (7)
Versiva	3 (6)
Abdominal/Autonómica	3 (5)
Visual	2 (4)
Audiogénica	1 (2)

TCSG=crisis tónico-clónica secundariamente generalizada

Todos los pacientes fueron sometidos a una RM de 3 TESLA en la que se incluían imágenes con secuencias de ASL. El 74% mostraba alteraciones en la perfusión. De estos, el 62% lo hacía en forma de hiperperfusión (fig 14) y en el 11% se observaba una hipoperfusión en relación con la localización hemisférica del foco (fig 14)(Tabla 4).



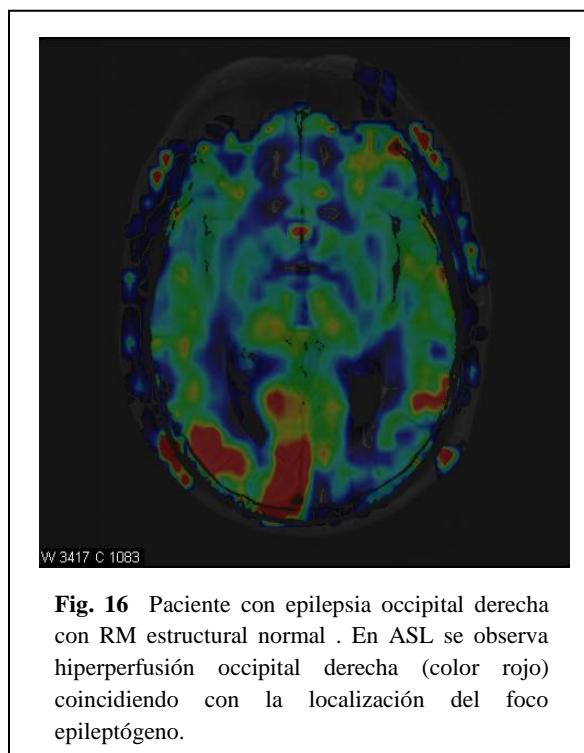
Para poder analizar la concordancia de las alteraciones del ASL con la localización del foco epiléptico, se seleccionaron los pacientes con un foco epiléptico lateralizado (hemisférico izquierdo o derecho), que suponían un 85% del total. Un 76% mostraba alteraciones en la perfusión, de los cuales un 56 % lo hacía en forma de hiperperfusión(fig.15). Comparando el lado hiperperfundido en ASL con el lado del foco epiléptico, se encontró una relación estadísticamente significativa ( $p=0,024$ ). La asociación del lado hipoperfundido con el foco era más débil ( $p=0,058$ ).



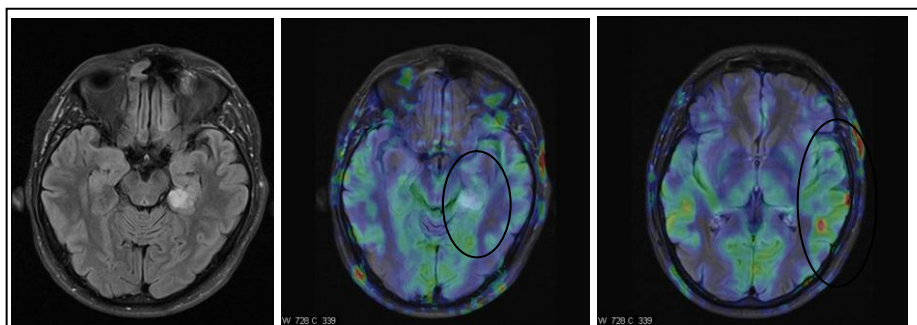
Tras observarse el valor lateralizador de los cambios de perfusión, se estudió la posible relación entre las alteraciones en ASL y las siguientes variables presentadas anteriormente: clasificación etiológica, RM estructural, lado del foco epiléptico y diagnóstico.

Únicamente se obtuvo una relación estadísticamente significativa ( $p=0,047$ ) con la clasificación etiológica, siendo la epilepsia sintomática un factor predictor de las alteraciones en ASL.

A pesar de no evidenciarse una relación significativa con la RM estructural, se observó que aproximadamente la mitad de los pacientes con RM estructural normal mostraba alteraciones en la perfusión (figura16).



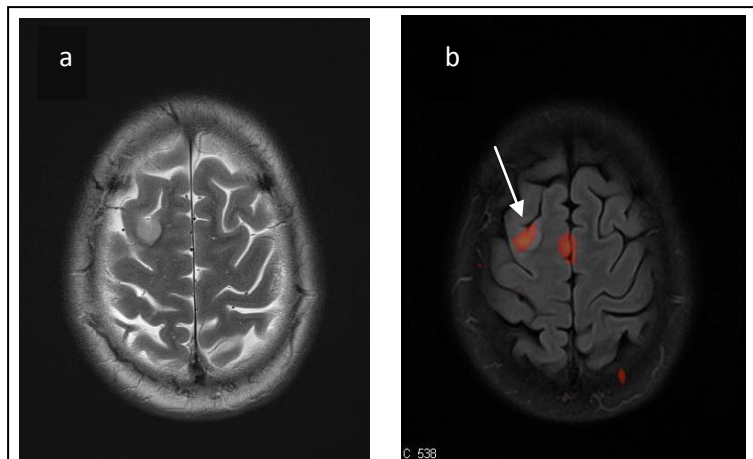
En los pacientes con lesión estructural en la RM, se observaron alteraciones en ASL en un alto porcentaje, coincidiendo con la localización de la lesión, especialmente aquellos que presentaban lesiones tumorales (figura 17), MCD y vasculares (TABLA 4).



**Fig. 17** Paciente con epilepsia temporal izquierda de etiología tumoral. Se observa una alteración focal en ASL coincidiendo con la localización de la lesión y una asimetría en la perfusión hemisférica. **a)** Secuencia potenciada en T2: engrosamiento e hiperseñal del córtex del giro parahipocampal izquierdo y parte del hipocampo compatible con tumor (DNET) **b)** ASL: hipoperfusión focal localizada en la lesión **c)** ASL: hiperperfusión temporoparietal izquierda (hemisferio ipsilateral al foco epiléptico)

Tampoco se encontraron diferencias en las alteraciones de perfusión en relación al lado del foco epileptógeno o la clasificación diagnóstica. Sin embargo, se observó un 31% de alteraciones en la perfusión en la epilepsia temporal. De los 12 pacientes con epilepsia temporal izquierda, ocho mostraron alteraciones en perfusión, respecto a seis de los 10 pacientes con epilepsia temporal derecha. Los pacientes con alteraciones en la perfusión y epilepsia temporal izquierda mostraron una clara tendencia a presentar áreas hiperperfundidas ipsilaterales. Por otro lado, en los pacientes con epilepsia temporal derecha, se encontró igualmente áreas de hiper como hipoperfusión.

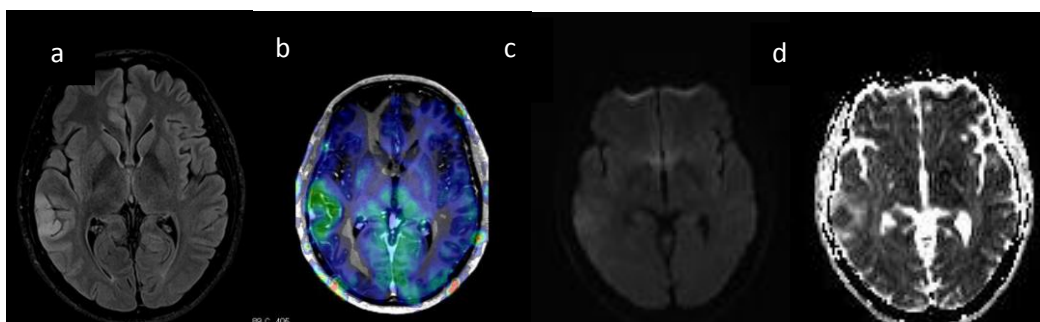
Además de analizar alteraciones de perfusión hemisféricas, observamos alteraciones focales que coincidían con la localización del foco epiléptico en 15 pacientes (31%). De estos, 10 eran epilepsias sintomáticas de las que ocho presentaban una hiperperfusión focal. Al analizar estas alteraciones focales por etiología, se observaron que en su mayoría eran MCD (4) y tumores (3)(figura 18). No se observó un patrón fijo de perfusión característico de cada una de las lesiones. En los 5 pacientes sin lesión en RM estructural se evidenció un aumento de la perfusión en todos ellos. (TABLA 4)



**Fig.18** Paciente con epilepsia frontal derecha, en el que se observa una hiperperfusión (flecha blanca) coincidiendo con la localización del tumor. **a)** Secuencias axiales potenciada en T2, muestra engrosamiento e hiperseñal focal del córtex de la convexidad frontal derecha. **b)** ASL, muestra aumento del flujo sanguíneo cerebral focal en la lesión.

Se realizó RM con DWI y ADC en 43 pacientes. Se observó restricción de la difusión afectando la región epileptógena en dos de ellos. Ambos, a su vez, presentaban alteración focal de la perfusión en forma de hiperperfusión. Los dos pacientes tenían epilepsia de etiología tumoral (figura 19) (TABLA 4).

**Fig. 19** Paciente con epilepsia tumoral en el que se observa un solapamiento entre la alteración de perfusión localizada en el tumor y la difusión.



**a)** Secuencia axial potenciada en FLAIR , engrosamiento e hiperseñal afectando el córtex y la región yuxtacortical del lóbulo temporal derecho **b)** Secuencia ASL fusionada con secuencia potenciada en T1 gadolinio, hipercaptación nodular tras la administración del medio de contraste en el córtex temporal derecho con aumento del flujo sanguíneo cerebral (coloración verde oscuro) del córtex y región yuxtacortical subyacente **c)** y **d)** Secuencia potenciada en difusión b=1000 (c) y cartografía de ADC (d), hiperseñal en secuencia potenciada de difusión del nódulo hipercaptante visualizado en secuencias post-gadolinio (b) , el cual muestra restricción en la cartografía de ADC.

**Tabla 4: Hallazgos de RM en todos los pacientes**

Pt	Foco Epileptógeno	RM estructural	Perfusión por ASL	Alteración ASL sobre foco epileptógeno	DTI
1	Frontal	Infartos lacunares	Normal	No	Normal
2	Temporal I	Normal	↑ parieto-temporal I	No	Normal
3	Occipital D	Normal	Normal	No	Normal
4	Temporal I	Normal	↑ parieto-temporal D	No	Normal
5	Temporal D	Normal	↑ temporo-parietal I	No	Normal
6	Frontal I	Microinfartos frontales	↑ parasagital I	Si	Normal
7	Temporal Neo D	Anomalía desarrollo venoso parieto-temporal D	↑ parietal D	No	Normal
8	Occipital I	Lesion cortico-subcortical lobulo occipital I(M1)	↑ occipital I	Si	Restricción
9	Temporal Neo D	Malrotación hipocampo I	↑ parieto-occipital I	No	Normal
10	Temporal D	Heterotopia hipocampo D	↓ temporal D	No	Normal
11	Temporal D	microhemorragia cortical fronto-parietal D	↑ Temporal posterior D	No	Normal
12	Occipital D	Normal	↑ Occipital D	Si	Normal
13	Temporal Neo I	Desmielinización hipoxica crónica	↑ temporal I	No	Normal
14	Frontal D	Astrocitoma giro frontal superior D	↑ giro frontal superior D	Si	Normal
15	Temporal Neo D	Glioblastoma multiforme temporal D	↑ temporal D	Sí	Restricción
16	Temporal I	Engrosamiento cortex temporal inferior I	↑ temporal I	No	Normal
17	Frontal D	Lesión Cíngulo frontal D	↑ fronto temporal D	No	-
18	Frontal I	Normal	↑ temporal I	No	Normal
19	Temporal D	Normal	Normal	No	-
20	Temporal D	Normal	Normal	No	-
21	Temporal D	Heterotopia periventricular, displasia temporal D	↓ temporal D	↓ Si	-
22	Frontal I	displasia cortex Motor I	Normal	↓ Si	Normal
23	Temporal I	normal	Normal	No	-
24	Temporal D	normal	Normal	No	-
25	Frontal D	Desmielinización hipóxica crónica	Normal	No	-
26	Temporal	Atrofia cortical fronto-temporal	↑ temporal I	No	Normal
27	Temporal Neo D	Normal	↑ temporal D	Si	Normal
28	Frontal	Normal	↑ temporal D	No	Normal
29	Temporal I	Gliosia subcortical región frontal izquierda y temporal anterior D	Normal	No	Normal
30	Frontal	Gliosia temporal inferior I	↑ temporal posterior I	No	-
31	Parietal I	Nodulo calcificado parietal I	↑parietal I	No	Normal
32	Temporal I	Atrofia temporal (giro Hesch) I	↓ temporal I	No	Normal
33	Occipital	Normal	↑ parietal I	No	-
34	Temporal I	Desmielinización hipóxica crónica	↑ temporal I	No	Normal
35	Temporal Neo	Microsangrado Temporal Posterior I	↑ temporal D	No	Normal
36	Temporal I	Quiste temporo-mesial I	↑ fronto temporal I	No	Normal
37	Temporal I	Glioma temporal izquierdo (giro parahipocampico)	↑ tempal posterior I	↓ Si	Hiperseñal ADC
38	Temporal D	Normal	Normal	No	Normal
39	Frontal I	Normal	↑ Parasagital occipital I	↑ Si	Normal
40	Temporal I	Heterotopia Temporal I	↑ temporo-parietal I	↑ Si	Normal
41	Frontal	Atrofia global moderada	Normal	No	Normal
42	Frontal I	Normal	↑occipital I	No	Hiperseñal ADC
43	Temporal D	Heterotopia temporo-occipital bilateral	↑ temporo-occipital D	Si	Normal
44	Temporal I	Normal	↑ hipocampo y parahipocampo I	↑ Si	Normal
45	Temporal I	Malrotación hipocampo y engrasamiento gyrus fusiforme I	Normal	No	Normal
46	Frontal	Normal	Normal	No	-
47	Temporal I	Encefalomalacia temporal I	Normal	No	Normal
48	Temporal	Normal	↑ temporo-parietal I	Si	Normal
49	Temporal D	Quiste cabeza hipocampo D	↓ frontal D	Si	Normal
50	Frontal I	Microhemorragias Fronto-termporales izquierdas.	↑ temporal posterior I	Si	Normal
51	Temporal Neo I	Desmielinización hipóxica crónica	Normal	No	Normal
52	Frontal D	Lesión necrótica giro frontal superior derecho	↑ temporal posterior D	No	Normal
53	Temporal D	Quiste hipocampo derecho	↓ temporal D	No	Normal

(D=derecho;I=Izquierdo; ↑= Aumento; ↓= Disminución)



## **DISCUSIÓN:**

Actualmente las técnicas de RM de perfusión y difusión están experimentando una notable evolución en el campo de la investigación de pacientes con epilepsia. Este estudio muestra cómo pueden existir alteraciones de perfusión relacionadas con la localización del foco epileptógeno. (11, 16-18)

Los datos de los pacientes del estudio fueron recogidos procedentes de las consultas externas de la Unidad de Epilepsia del Hospital Vall d'Hebron y de los pacientes ingresados en el mismo hospital, por lo que no representa una población general estándar de pacientes con epilepsia. Se trata de una población de pacientes adultos epilépticos con una edad media de 42 años de los que el 60% presentaba epilepsia sintomática y el 40% criptogénica. Esta distribución de porcentajes es la esperada para epilepsias focales. (19)

El 64% era farmacorresistente, probablemente por el sesgo de selección de pacientes de la Unidad de Epilepsia. Se considera que entre el 10-37,5% de la población epiléptica, dependiendo del criterio de refractariedad aplicado, continúa presentando crisis epilépticas a pesar de la mejor pauta terapéutica. (20, 21)

Basándonos en la localización del foco epileptógeno, de acuerdo con los hallazgos clínicos, EEG y de RM estructural, los pacientes fueron diagnosticados en su mayoría de epilepsia temporal o frontal. Los porcentajes obtenidos eran esperables dada la epileptogenicidad del lóbulo temporal y frontal. Dentro de las epilepsias de tipo focal, se considera que en el 66% el origen es temporal, en 25% frontal, 5% parieto-occipital, y en el resto multifocal (22). En nuestra serie, el 58% son temporales, el 32% frontales, el 8% occipital y 2% parietal.

Las crisis más frecuentes según la clasificación de crisis epilépticas de la ILAE (1981), fueron las parciales complejas (CPC) y basándonos en la clasificación semiológica de Lüders, las automotoras, seguido de las crisis axiales tónicas, crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas (CSTC) y parciales tónicas o clónicas. Como era de esperar, existió una buena correlación en nuestro estudio entre el tipo de crisis más frecuente basándonos en la semiología y los lóbulos epileptógenos implicados, ya que uno de los criterios fundamentales para la localización del foco fue

la semiología. (15)

Todos los pacientes fueron sometidos a una RM de 3 TESLA en la que se incluían imágenes con secuencias de ASL. El 74% mostraron alteraciones en la perfusión. Para poder analizar la concordancia de las alteraciones del ASL con la localización del foco epiléptico, se seleccionaron los pacientes con un foco epiléptico lateralizado (hemisférico izquierdo o derecho), que suponían un 85% del total. Un 76% mostraba alteraciones en la perfusión, de los cuales un 56 % lo hacía en forma de hiperperfusión . No hay muchos estudios poblacionales sobre alteraciones de perfusión. Sin embargo, basándonos en las alteraciones que se encuentran mediante otras técnicas como el PET interictal, parece razonable el alto porcentaje encontrado. El PET es capaz de lateralizar la región epileptogénica en la gran mayoría de los casos (92-100%). (23)

Mediante RM se ha demostrado que existen alteraciones de perfusión relacionadas con el área epileptógena en crisis agudas o en estatus epilépticos (11, 12, 24). Son pocos los estudios sistemáticos de RM de perfusión interictal. En ellos se detecta generalmente una hipoperfusión que se ha correlacionado con el hipometabolismo del área epileptógena. (16-18)

En nuestro estudio hemos observado que las asimetrías hemisféricas de perfusión tienen un valor lateralizador en relación con la localización del foco epiléptico, especialmente cuando se observa una hiperperfusión ipsilateral. Estos datos van en contra de lo que cabría esperar dados los estudios sobre alteraciones de perfusión en RM interictal publicados hasta la actualidad. En ellos se detecta una hipoperfusión que se correlacionaría con los hallazgos encontrados mediante el PET interictal, en el que se detecta también una disminución en el flujo cerebral. Sin embargo, aunque hemos asociado el aumento o disminución de la captación en el PET a la perfusión, realmente esta técnica lo que refleja más fielmente es el metabolismo celular local. De este modo, se observan áreas de hipocaptación interictal, que están más probablemente en relación con el hiper o hipometabolismo (25). No sería comparable al estudio mediante SPECT interictal, dada la baja sensibilidad de éste, por lo que obliga a disponer de estudio basal e ictal del mismo paciente para una correcta interpretación. (26).

Nosotros creemos que, dados los resultados obtenidos y basándonos en los

estudios que se han realizado recientemente mediante espectroscopía, existen otros factores que condicionan alteraciones en el flujo cerebral en la epilepsia focal. En dichos estudios, con espectroscopía intraoperatoria en pacientes epilépticos, se ha demostrado mediante estimulación del córtex cerebral, una disociación entre el aumento de la perfusión y el metabolismo durante la actividad interictal. Con ello, los autores han sugerido que existen otros factores que deben estar relacionados con cambios en el flujo cerebral, como pueden ser la liberación de sustancias vasodilatadoras o la saturación de la hemoglobina, por los que se producirían alteraciones de la perfusión local independientemente de la presencia de un hipermetabolismo celular prolongado. (27, 28). Esto sería una hipótesis para los hallazgos encontrados, pudiéndose observar durante el período interictal asimetrías en la perfusión en forma de hiper o hipoperfusión, no relacionados necesariamente con un estado hipermetabólico.

Respecto a los cambios focales de la perfusión sobre el área epileptógena nosotros encontramos un bajo porcentaje de alteraciones, en los que no se diferencia un patrón fijo de perfusión, incluso con variabilidad sobre el mismo tipo de lesión. Comparando con los resultados mediante PET interictal, el porcentaje de alteraciones focales sería comparable. Si bien, hay que tener en cuenta la gran variabilidad de la sensibilidad para detectar alteraciones en la perfusión mediante PET, dependiendo de la localización del foco. Como ya se ha mencionado con anterioridad, el PET interictal refleja el hipometabolismo del área epileptógena dada la disfunción celular de la región del córtex que está implicada en la generación de las crisis epilépticas. Es por ello que, la limitación más importante del PET para localizar de manera precisa la región epileptógena es que, generalmente, el área de hipometabolismo focal encontrada se extiende más allá de los límites de la región epileptógena. Por esta razón, en principio, no se puede utilizar para delimitar los bordes de la resección quirúrgica, sino como una técnica de gran utilidad práctica en la planificación de los estudios de EEG invasivos.

Los hallazgos obtenidos en nuestro estudio en cuanto a las alteraciones focales, se correlacionan con los del resto del estudio y mantienen nuestra hipótesis de considerar otros factores que puedan producir un aumento del flujo interictal que no sean consecuencia de una mayor demanda metabólica (16, 18).

Probablemente, la tendencia a observar un aumento o disminución de flujo cerebral interictal dependa además de la actividad epiléptica interictal, de otros factores

que no han podido ser recogidos en nuestro estudio, como la frecuencia de actividad epileptiforme interictal, la duración y frecuencia de las crisis y el tiempo transcurrido entre la última crisis epiléptica y la realización de la RM.

Existe un bajo porcentaje de alteraciones interictales en DWI que parecen estar relacionado con los tumores, por lo que no podemos saber si la restricción es debida al edema tumoral (29) o a la actividad epileptiforme, que tan sólo se ha observado en casos de estatus epiléptico (11-13).

Para finalizar, cabría mencionar las dos limitaciones fundamentales de nuestro estudio. En primer lugar, no disponemos de controles sanos en los que se puedan comparar las alteraciones de la perfusión basales. En segundo lugar, no se ha realizado cirugía en estos pacientes, por lo que no podemos asegurar la localización del foco, a pesar de que sólo fueron escogidos aquellos pacientes donde el diagnóstico era consensuado entre tres epileptólogos.

## **CONCLUSIONES:**

1- Observamos un valor lateralizador de las asimetrías de la perfusión por ASL en epilepsia focal, especialmente cuando se observa una hiperperfusión en la localización del foco y cuando se trata de una epilepsia sintomática.

2-Se encontraron asimetrías en la perfusión en un porcentaje considerable en la epilepsia temporal, con una tendencia a la hiperperfusión hemisférica interictal, especialmente en epilepsia del hemisferio izquierdo.

3-Se observan alteraciones focales en ASL que a pesar de encontrarse en un bajo porcentaje pueden ser localizadoras, aunque sin un patrón definido de hiper o hipoperfusión.

4-Se evidencia un solapamiento entre las restricciones en las secuencias de DWI y las alteraciones focales en la perfusión, aunque se observa en un bajo porcentaje de pacientes, y se trata de tumores cerebrales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### Revistas:

1. Uematsu S, Lesser R, Fisher RS, Gordon B, Hara K, Krauss GL, et al. Motor and sensory cortex in humans: topography studied with chronic subdural stimulation. *Neurosurgery*. 1992 Jul;31(1):59-7.
2. Liegeois-Chauvel C, Musolino A, Cjauvel P. Localization of the primary auditory area in man. *Brain*. 1991;114:139-51.
3. Gabr M, Luders H, Dinner D, Morris H, Wyllie E. Speech manifestations in lateralization of temporal lobe seizures. *Ann Neurol*. 1989 Jan;25(1):82-7.
4. Nakasato N, Levesque MF, Barth DS, Baumgartner C, Rogers RL, Sutherling WW. Comparisons of MEG, EEG, and ECoG source localization in neocortical partial epilepsy in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994 Sep;91(3):171-8.
5. Westmoreland BF. Epileptiform electroencephalographic patterns. *Mayo Clin Proc*. 1996 May;71(5):501-11.
6. Devinsky O, Kelley K, Porter RJ, Theodore WH. Clinical and electroencephalographic features of simple partial seizures. *Neurology*. 1988 Sep;38(9):1347-52.
7. Maudgil DD, Free SL, Sisodiya SM, Lemieux L, Woermann FG, Fish DR, et al. Identifying homologous anatomical landmarks on reconstructed magnetic resonance images of the human cerebral cortical surface. *J Anat*. 1998 Nov;193 ( Pt 4):559-71.
8. Hammers A. What has positron emission tomography told us about the epileptogenic zone? *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Oct;165(10):739-41.
9. Knowlton RC, Laxer KD, Ende G, Hawkins RA, Wong ST, Matson GB, et al. Presurgical multimodality neuroimaging in electroencephalographic lateralized temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 1997 Dec;42(6):829-37.
10. Cendes F, Stanley JA, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for discrimination of absence and complex partial seizures. *Ann Neurol*. 1997 Jan;41(1):74-81.
11. Toledo M, Munuera J, Sueiras M, Rovira R, Alvarez-Sabin J, Rovira A. MRI findings in aphasic status epilepticus. *Epilepsia*. 2008 Aug;49(8):1465-9.
12. Szabo K, Poeppel A, Pohlmann-Eden B, Hirsch J, Back T, Sedlaczek O, et al. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain*. 2005 Jun;128(Pt 6):1369-76.
13. Huang YC, Weng HH, Tsai YT, Huang YC, Hsiao MC, Wu CY, et al. Periictal magnetic resonance imaging in status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2009 Sep;86(1):72-81.
14. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981 Aug;22(4):489-501.
15. Noachtar S, Rosenow F, Arnold S, Baumgartner C, Ebner A, Hamer H, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998 Sep;39(9):1006-13.
16. Pendse N, Wissmeyer M, Altrichter S, Vargas M, Delavelle J, Viallon M, et al. Interictal arterial spin-labeling MRI perfusion in intractable epilepsy. *J Neuroradiol*. 2010 Mar;37(1):60-3.
17. Wolf RL, Alsop DC, Levy-Reis I, Meyer PT, Maldjian JA, Gonzalez-Atavales J, et al. Detection of mesial temporal lobe hypoperfusion in patients with temporal lobe epilepsy by use of arterial spin labeled perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Aug;22(7):1334-41.

18. Heiniger P, el-Koussy M, Schindler K, Lovblad KO, Kiefer C, Oswald H, et al. Diffusion and perfusion MRI for the localisation of epileptogenic foci in drug-resistant epilepsy. *Neuroradiology*. 2002 Jun;44(6):475-80.
19. Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2001 Mar;42(3):357-62.
20. Sanchez-Alvarez JC, Serrano-Castro P, Canadillas-Hidalgo F. Refractory epilepsy in adults. *Rev Neurol*. 2002 Nov 16-30;35(10):931-53.
21. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9.
22. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998 Nov;51(5):1256-62.
23. Ryvlin P, Bouvard S, Le Bars D, De Lamerie G, Gregoire MC, Kahane P, et al. Clinical utility of flumazenil-PET versus [18F]fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study in 100 patients. *Brain*. 1998 Nov;121 (Pt 11):2067-81.
24. Flores-Flores A, Sueiras-Gil M, Toledo M, Garcia B, Lorenzo-Bosquet C, Rovira A, et al. Non-convulsive status epilepticus secondary to subarachnoid haemorrhage as the presenting symptom of a cerebral amyloid angiopathy. *Rev Neurol*. Mar 1;50(5):279-82.
25. Goffin K, Van Paesschen W, Dupont P, Baete K, Palmi A, Nuyts J, et al. Anatomy-based reconstruction of FDG-PET images with implicit partial volume correction improves detection of hypometabolic regions in patients with epilepsy due to focal cortical dysplasia diagnosed on MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Jun;37(6):1148-55.
26. Spanaki MV, Spencer SS, Corsi M, MacMullan J, Seibyl J, Zubal IG. Sensitivity and specificity of quantitative difference SPECT analysis in seizure localization. *J Nucl Med*. 1999 May;40(5):730-6.
27. Ma H, Geneslaw A, Zhao M, Suh M, Perry C, Schwartz TH. The importance of latency in the focality of perfusion and oxygenation changes associated with triggered afterdischarges in human cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009 May;29(5):1003-14.
28. Zhao M, Suh M, Ma H, Perry C, Geneslaw A, Schwartz TH. Focal increases in perfusion and decreases in hemoglobin oxygenation precede seizure onset in spontaneous human epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Nov;48(11):2059-67.
29. Holodny AI, Makeyev S, Beattie BJ, Riad S, Blasberg RG. Apparent diffusion coefficient of glial neoplasms: correlation with fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography and gadolinium-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. Jun;31(6):1042-8.

#### Libros:

- Asconapé, J. Gil-Nagel, A. "Tratado de Epilepsia". McGraw-Hill/Interamericana de España. 2003.
- Campos MG, Kanner AM. "Epilepsia. Diagnóstico y tratamiento". Mediterraneo 2000.
- Guía Oficial para el Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia. Sociedad Española de Neurología. Viguera 2008.
- Sánchez-Álvarez, JC. Villanueva, V. "Epilepsia de difícil control". Viguera. 2010.