

ORIGINAL

Volumen de activación hipocampal como factor determinante para la lateralización del foco epileptogénico en pacientes con epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal mesial



C.A. Restrepo Bravo^{a,b,*}, J.F. Zapata Berruecos^{b,c} y J.M. Gloria Escobar^a

^a Grupo de investigación en Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Antioquia, Colombia

^b Escuela de graduados, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

^c Servicio de Neurología Clínica, Instituto Neurológico Colombiano, Medellín, Antioquia, Colombia

Recibido el 5 de septiembre de 2021; aceptado el 4 de febrero de 2022

Accesible en línea el 5 de junio de 2022

PALABRAS CLAVE

Epilepsia
farmacorresistente;
RMNf;
lateralización;
Foco epileptogénico;
Red de memoria

Resumen

Introducción: Un 30% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM) desarrollan farmacorresistencia, implicando la necesidad de intervención quirúrgica temprana. El éxito de esta depende de una adecuada lateralización de la zona epileptogénica (ZE), que con pruebas convencionales (videomonitorización electroencefalográfica y resonancia estructural volumétrica) solo se puede determinar en un 70% de los pacientes. Consecuentemente, evaluamos el desempeño de la resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) bajo paradigma de memoria como herramienta para la lateralización de la ZE en pacientes con ELTM farmacorresistente.

Métodos: Se incluyeron 18 pacientes con ELTM atendidos en el Instituto Neurológico Colombiano (INDEC) de Medellín en los años 2018-2019, a los cuales se les determinó el volumen de activación en estructuras de ambos lóbulos temporales con RMNf bajo paradigma de memoria, y se realizó un análisis de concordancia con pruebas convencionales.

Resultados: En pacientes con ELTM izquierda se encontró una diferencia de activación total de $121,15 \pm 16,48$ ipsilateral a la ZE frente a $170,23 \pm 17,8$ vóxeles contralateral ($p < 0,001$), con una concordancia sustancial con pruebas convencionales. En pacientes con ELTM derecha se encontró una menor activación hipocampal ipsilateral a la ZE ($18,5 \pm 3,38$ vóxeles frente a $27,8 \pm 3,77$ vóxeles [$p = 0,048$]) con una concordancia moderada con pruebas convencionales.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carestrepo@ces.edu.co (C.A. Restrepo Bravo).

KEYWORDS

Drug-resistant epilepsy;
fMRI;
Lateralisation;
Epileptogenic zone;
Memory network

Conclusiones: Estos hallazgos indican que la disminución de la activación funcional en RMNf secundaria a un paradigma de memoria tiene una concordancia alta con pruebas convencionales para la lateralización de la ZE en pacientes con ELMT farmacorresistente.

© 2022 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Volume of hippocampal activation as a determining factor for the lateralisation of the epileptogenic zone in patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy

Abstract

Introduction: Approximately 30% of patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) will develop drug resistance, which necessitates early surgical treatment. The success of the surgical procedure largely depends on the correct lateralisation of the epileptogenic zone, which can only be determined in 70% of patients with such conventional diagnostic tools as video electroencephalography and volumetric structural magnetic resonance imaging. We evaluated the performance of a memory functional magnetic resonance imaging (fMRI) paradigm in lateralising the epileptogenic zone in patients with drug-resistant MTLE.

Methods: We included 18 patients with MTLE attended at the Instituto Neurológico Colombiano in Medellín (Colombia) between 2018 and 2019. The volume of functional activation in both temporal lobes was determined with a memory fMRI paradigm. A concordance analysis was performed to compare the performance of fMRI against that of conventional tests.

Results: In patients with left MTLE, lower total activation was found in the hemisphere ipsilateral to the epileptogenic zone as compared to the contralateral hemisphere (121.15 ± 16.48 voxels vs 170.23 ± 17.8 voxels [$P < .001$]), showing substantial concordance with conventional tests. Patients with right MTLE displayed lower hippocampal activation ipsilateral to the epileptogenic zone (18.5 ± 3.38 voxels vs 27.8 ± 3.77 voxels in the contralateral hippocampus [$P = .048$]), showing moderate concordance with conventional tests.

Conclusions: These findings suggest that lower functional activation as determined by a memory fMRI paradigm has a high level of concordance with conventional tests for lateralising the epileptogenic zone in patients with drug-resistant MTLE.

© 2022 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Según la Liga Internacional en Contra de la Epilepsia (ILAE por sus siglas en Inglés), la epilepsia es considerada como un desorden del cerebro caracterizado por una predisposición permanente a generar ataques epilépticos por descargas eléctricas patológicas con consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales¹.

La epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM) es la forma clínica más común de epilepsia focal, y, hasta un 30-40% de estos pacientes presentan farmacorresistencia al largo plazo²⁻⁴. Por este motivo, la cirugía para la epilepsia surge como una posibilidad terapéutica de gran importancia clínica, ya que se ha encontrado que en estos pacientes no solo produce un aumento de hasta de un 58% en el tiempo libre de convulsiones, comparado con tan solo un 8% en pacientes que son tratados únicamente con manejo médico, sino que también se ha asociado a una mejora en la calidad de vida⁵. Por estas razones, la intervención quirúrgica puede evitar en gran medida el deterioro cognitivo y la pérdida progresiva de memoria y lenguaje que afecta a los pacientes con ELMT farmacorresistente^{5,6}.

Aunque la evidencia actual indica que existe un mejor pronóstico en los pacientes en los cuales se realiza la cirugía para ELMT^{5,6}, el éxito de esta se centra en la adecuada lateralización la zona epileptogénica (ZE), donde las tasas de éxito medido como período libre de crisis epilépticas a 3 años pueden ser de un 87% cuando la ZE es claramente identificada⁷, mientras que puede caer a un 45% cuando no es posible lateralizar por zona lesional⁸. Dado que la efectividad de la cirugía de epilepsia cae de manera importante si la ZE no está adecuadamente lateralizada, resulta de altísima importancia determinar el lado de la corteza responsable del inicio de las crisis.

La resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) es una herramienta de imagen no invasiva que tiene la capacidad de identificar diferentes redes neuronales al detectar las diferencias en los campos electromagnéticos que se generan secundarios a cambios en la relación oxihemoglobina/desoxihemoglobina que se producen frente a diversos paradigmas en áreas específicas del cerebro luego de generar un aumento en el metabolismo neuronal^{7,9,10}; en este estudio se utilizó la RMNf bajo el paradigma de memoria para la evaluación de pacientes con ELMT farmacorresistente,

Tabla 1 Características sociodemográficas

Pacientes	N	Sexo		Edad promedio		Total
		N Hombres (%)	N Mujeres (%)	Hombres	Mujeres	
Pacientes con EMT izquierda	13	5 (38,5)	8 (61,5)	31,8	38,3	35,8
Pacientes con EMT derecha	5	3 (60)	2 (40)	43	33,5	39,4

ELTM: epilepsia del lóbulo temporal mesial.

con el propósito de obtener información complementaria acerca de las alteraciones de la activación neuronal¹¹, que, de estar concordancia con las pruebas neuropsicológicas y neurofisiológicas clásicas, podrían ayudar a complementar la evaluación prequirúrgica con el fin de lateralizar la ZE.

Métodos

Población de estudio

El estudio fue realizado cumpliendo con las pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. El comité Institucional de Ética para Investigación en Humanos (CIEI) de la Universidad CES aprobó el proyecto mediante el acta 148 de 2016, además, el estudio también fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Neurológico Colombiano (INDEC). A todos los pacientes y voluntarios se les solicitó consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio. El reclutamiento de pacientes y voluntarios se realizó en el Instituto Neurológico de Colombia en Medellín durante el período 2018-2019.

Para el diseño muestral, se reclutó una muestra consecutiva de 15 pacientes, basando el cálculo del tamaño muestral en estudios previos y en las proyecciones del número de pacientes con epilepsia farmacorresistente que fueran a ser operados en el INDEC en un período de 18 meses¹². Se analizaron los registros de las bases de datos de pacientes del INDEC y se incluyeron, de forma prospectiva, adultos menores de 65 años con diagnóstico de EMT farmacorresistente izquierda o derecha definido por la junta médico-quirúrgica de epilepsia, con un coeficiente intelectual mayor a 40 definido por una prueba neuropsicológica estándar de 2 años de vigencia y una resonancia magnética estructural volumétrica (RMNv) ponderada en T1, además de un estudio de videomonitorización electroencefalográfica (VEEG) de 120 h; ambos realizados en los 2 últimos años. Estos pacientes fueron excluidos si no eran clasificables por ningún estudio prequirúrgico, habían tenido cirugía de epilepsia o de sistema nervioso central previa, tenían antecedente de alcoholismo pesado, neuralgia del trigémino, claustrofobia, implantes metálicos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, migraña, esquizofrenia, demencia, o, si en el momento del estudio, tenían infecciones o patologías de base descompensadas, habían sufrido crisis epilépticas en las últimas 24 h previas al estudio, no habían tenido un sueño adecuado la noche anterior, tenían efectos de sedantes diferentes al tratamiento o mostraban una RMNf no concluyente. Al final, se reclutaron 18 pacientes de los cuales 13 tenían un diagnóstico epilepsia mesial temporal (EMT) izquierda, y 5 pacientes

tenían diagnóstico de EMT derecha. La información sociodemográfica se encuentra en la [tabla 1](#).

Para controlar el sesgo de información se ingresaron al estudio solo aquellos datos de pacientes que tuvieran un alto porcentaje de información con resonancia estructural y/o funcional en reposo o de lenguaje. Los datos perdidos se eliminaron, y en ningún caso se realizó imputación de información. Todas las pruebas se llevaron a cabo en un mismo lugar, bajo los mismos equipos de registro, mismos protocolos de desarrollo y personal técnico. Finalmente, los criterios de inclusión y exclusión se aplicaron con rigurosidad para evitar el riesgo de selección.

Imagen por resonancia magnética anatómica y determinación de la red de memoria secundaria a paradigma

Métodos de imagen

Los estudios fueron llevados a cabo en un resonador de 1,5 teslas marca SIEMENS. Las imágenes que se utilizaron para realizar este estudio fueron de secuencia ponderada en T1, volumétrica, con cortes de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$. Primero, se delimitaron lesiones estructurales compatibles con EMT en los casos donde estaban presentes, y luego, para establecer la activación neuronal, se tomaron 240 volúmenes de resolución de $3 \times 3 \times 6 \text{ mm}$, en dimensiones de $64 \times 64 \times 15$, TR:2 segundos y 15 rebanadas, utilizando el paradigma de memoria descrito por Detre et al.¹².

Diseño de la tarea cognitiva

Este paradigma descrito por Detre et al.¹² consistió en una prueba por bloques de escenas visuales complejas de 40 s de activación presentadas a través de un retroproyector en un espejo dentro del resonador. Cada una de las escenas era mostrada durante ciclos de 2 s seguido de 0,5 s de pantalla negra y blanca. Para las imágenes control, se mostraba alguna de las imágenes blanco, pero con contenido de luminosidad y color degradados. Al final, fueron mostradas un total de 128 imágenes. Previo a la realización de la tarea el sujeto era instruido para memorizar las imágenes que se presentaban, a excepción de la imagen control, que consistía en fotografías degradadas utilizando un algoritmo aplicado con 10.000 iteraciones. Luego del desarrollo del paradigma, el paciente era evaluado para establecer la eficiencia de la codificación visual de la información. Una secuencia de 32 imágenes consistente en 8 blancos y 24 distractores eran presentadas para decidir cuáles habían sido mostrados inicialmente. Todos los sujetos sometidos al estudio fueron capaces de completar la tarea. Cabe resaltar que en el mismo estudio de Detre et al. la activación fue simétrica en ambos lóbulos temporales.

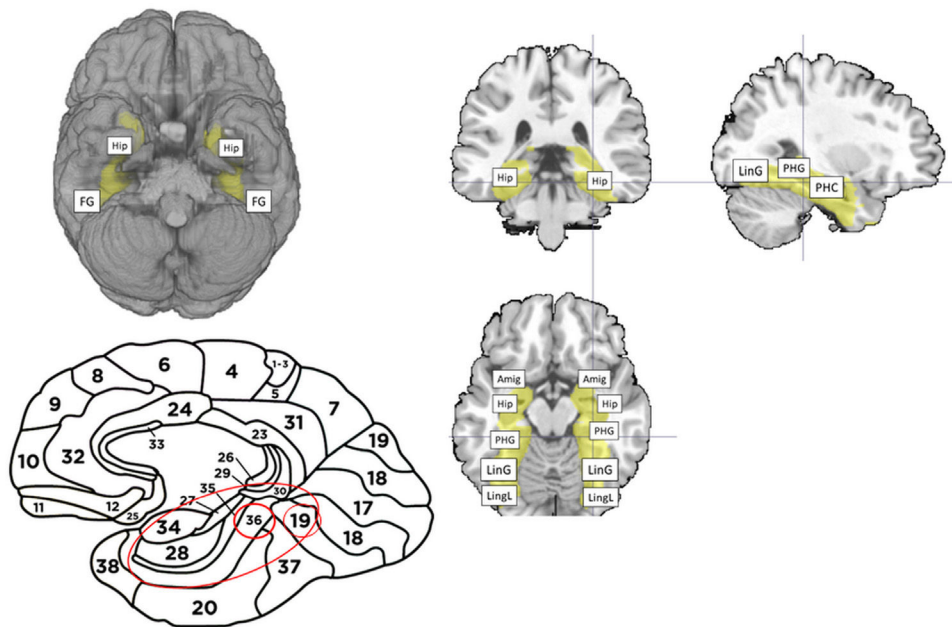


Figura 1 Zonas del cerebro utilizadas en la máscara inclusiva en el paradigma de memoria. A) Proyección caudal del cerebro, con activación de ambos hipocampos y giro fusiforme (FG). B) Proyección lateral del cerebro que muestra las áreas de Brodmann incluidas en el análisis (B16, 16, 36, 37). C) *Figura superior izquierda:* corte en plano coronal que muestra los hipocampos bilaterales incluidos en el paradigma. *Figura superior derecha:* Corte sagital que muestra giro parahipocampal (PHG), parahipocampo (PHC) y giro lingual (LinG). *Figura inferior:* Plano transversal que muestra zonas anatómicas incluidas en la máscara de memoria, en sentido anteroposterior se encuentran respectivamente: Amígdala (Amig), hipocampo (Hip), giro parahipocampal (PHG), giro lingual (LinG) y lóbulo lingual (LingL).

Pre-procesamiento de datos RMNf

Los datos RMNf fueron analizados en MATLAB versión R2017a, caja de herramientas SPM (Statistical Parametric Mapping) versión 8, corrección temporal¹³, TR: 3, TA: 2.8846, realineación (FWHM de 5), desplazamientos o rotaciones en 6 ejes mayores de 2 mm fueron descartados, suavizado FWHM $4 \times 4 \times 4$, se aplicó modelo de regresión lineal para correcciones de movimiento y se realizó el co-registro con modelo de suavizado Gaussiano 7-7, chequeo de registro funcional y estructural alineando a partir de la comisura anterior (plantilla Montreal National Institute [MNI]), luego segmentación en C1 (sustancia gris) y C2 (sustancia blanca), posteriormente suavizado FWHM $7 \times 7 \times 7$.

Pos-procesamiento de datos RMNf

En las especificaciones de primer nivel, la unidad de análisis para el diseño fue en segundos, intervalo de 3 s, microtiempo de 16, e instauración del microtiempo de 1; los comienzos del paradigma fueron de 30:60:300 (intervalos de activación de 30s hasta las 100 tomas), una duración de 30s, filtro pasa alta de 120. Para la estimación del modelo se utilizó la reducción por máxima verosimilitud (ReML), contrastes de 1 y 0 concordantes con los períodos de activación y desactivación del paradigma, utilizando un umbral de $p=0,05$ a través de corrección de error familiar (FWE) que utiliza la corrección de Bonferroni.

Se aplicó máscara inclusiva de las regiones de interés para este paradigma. Esta máscara fue normalizada con la matriz inversa generada en la segmentación de la resonancia estructural de cada paciente e incluía las zonas funcionales

responsables de la memoria con base en los datos reportados por Detre et al.¹². Estas regiones de interés analizadas con este paradigma se muestran en la [figura 1](#). Una vez obtenido el mapa de activación, se tomó como representativo los clústeres con un FWE 0,05 que tuvieran un tamaño mayor a 20 vóxeles; esta selección se hizo siguiendo las recomendaciones de Roiser et al.¹⁴ con el fin de reducir la presencia de falsos positivos o negativos. Se obtuvo el volumen promedio total ipsilateral (enfermo) y contralateral a la lesión (sano) y se compararon estos volúmenes con una prueba T (Epidat versión 3.0.1.).

Videomonitorización electroencefalográfica

A ambos grupos (ELTM izquierda y ELTM derecha), se les realizó en el INDEC una videomonitorización electroencefalográfica, con una duración de 120 h. El estudio electroencefalográfico se hizo siguiendo el protocolo estándar internacional recomendado por las «Guías de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica». El estudio se practicó por medio de electrodos superficiales localizados según el sistema 10-20, con electrodos temporales anteriores registrados en un equipo de electroencefalografía marca Cadwell de 32 canales y con filmación simultánea durante todo el registro con el paciente despierto y dormido con sueño natural. Fueron agregados canales para electrocardiograma, electrooculograma y electromiograma de superficie mentoniana en ambos deltoides. Se realizó procesos de activación como hiperventilación, fotoestimulación y privación de sueño. Para la lateralización de la zona irritativa, se

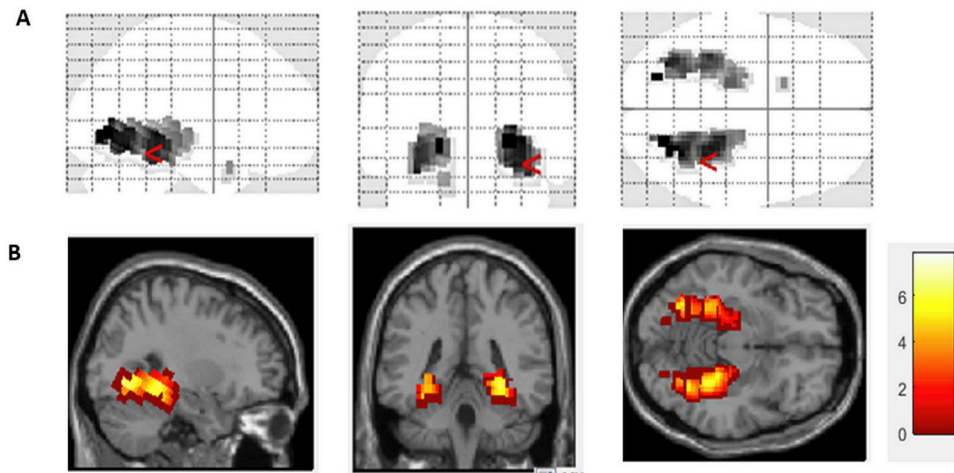


Figura 2 Activación con paradigma de memoria en un paciente con ELTM izquierda. A) Se muestran 3 proyecciones del mapa de activación obtenido al utilizar el paradigma de memoria en el plano sagital, coronal y transversal respectivamente en un paciente con ELTM izquierda. Se pueden observar valores de P más altos (más oscuros) para los vóxeles del hemisferio derecho indicado por la flecha roja, representando un nivel de activación mayor. B) Se muestran las mismas proyecciones con los vóxeles activados por el paradigma, la escala de color indica que los valores más amarillos representan un nivel de activación mayor.

suspendieron los medicamentos anticonvulsivantes antes de la monitorización y se usó la información electroclínica de las crisis y/o actividad intercrítica (solo en 3 de 13 casos de ELTM izquierda no hubo crisis).

Análisis de concordancia

Para el análisis de concordancia entre el volumen de activación bajo el paradigma de memoria y las pruebas neurofisiológicas y de neuroimagen, se utilizaron las fórmulas para las pruebas de concordancia e índice kappa descritas por Abaira¹⁵. En este análisis se determinan la concordancia absoluta y la concordancia esperada para usarse en el cálculo del índice Kappa, el cual tiene amplio uso y aceptación en el campo de las pruebas diagnósticas, ya que excluye el papel del azar dentro de las observaciones de las mismas. La concordancia e índice Kappa calculados entre la presencia de lesión en la resonancia estructural con la zona irritativa en la videomonitorización electroencefalográfica, fueron usados como referencia ya que estas son las pruebas que se hacen de rutina en la práctica clínica. Posteriormente, se determinó la concordancia e índice Kappa entre las alteraciones del volumen de activación total y de regiones de interés con la lesión en la resonancia estructural y la videomonitorización electroencefalográfica.

Resultados

Diferencias de activación interhemisféricas en ELTM izquierda

La red de memoria izquierda secundaria a paradigma en los pacientes con ELTM izquierda presentó grandes diferencias con el hemisferio ELTM contralateral a la lesión en los volúmenes de activación funcional total y, dentro de esta, específicamente algunas regiones de interés

que forman parte de esta red como la activación hipocampal (fig. 2). El volumen de activación total izquierda fue de $121,15 \pm 16,48$ vóxeles ($3 \times 3 \times 6$ mm) y derecha de $170,23 \pm 17,8$ vóxeles ($p < 0,001$) con una diferencia de 49,08 vóxeles. En el giro parahipocampal izquierdo fue de $42,66 \pm 7,64$ vóxeles, mientras que en derecho fue de $58,07 \pm 9,59$ ($p = 0,008$). El volumen de activación en el hipocampo izquierdo fue $22,3 \pm 3,21$ vóxeles y para el derecho de $30,41 \pm 4,9$ ($p = 0,018$), el parahipocampo presentó una activación de $21,7 \pm 3,1$ vóxeles al lado izquierdo mientras que en el lado derecho fue de $28,08 \pm 3,51$ vóxeles ($p = 0,014$) (fig. 3).

Los valores de asimetría de activación interhemisférica obtenidos a partir de la disminución en la activación funcional total o hipocampal ipsilateral a la lesión, respecto a la contralateral utilizando un paradigma de memoria fueron de 71,16 y 73,33% respectivamente.

En los pacientes con ELTM izquierda que presentaban resonancia normal ($n = 4$), se encontró una menor activación en todos los casos, con una reducción promedio del 38% de la activación funcional total bajo paradigma de memoria en el lóbulo temporal mesial ipsilateral a la zona irritativa determinada por VEEG comparado con el hemisferio contralateral, al igual que una reducción en la activación ipsilateral del 38% y del 18% en el hipocampo y parahipocampo respectivamente.

Diferencias de activación interhemisféricas en ELTM derecha

En cuanto a los valores de activación funcional obtenidos con el paradigma de memoria, los pacientes con ELTM derecha presentaron una activación total izquierda de $103,8 \pm 22,59$ vóxeles ($3 \times 3 \times 6$ mm) y derecha de $104,2 \pm 22,06$ vóxeles ($p = 0,48$). La activación en el giro parahipocampal izquierdo fue de $54,6 \pm 8,9$ vóxeles, mientras que en derecho fue de $46 \pm 11,5$ vóxeles ($p = 0,08$). El hipocampo fue la única región

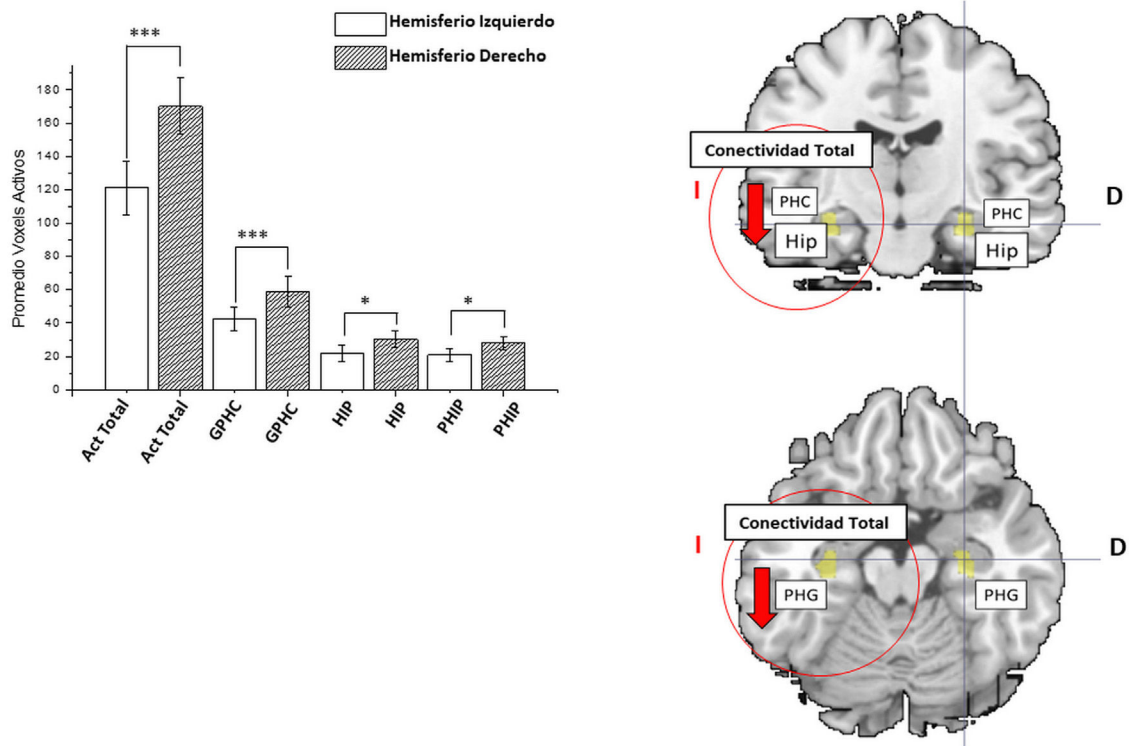


Figura 3 Red de memoria en pacientes con ELM izquierda. A) Cuantificación de la activación promedio en vóxeles de la red de memoria en una población de pacientes con ELM izquierda para ambos hemisferios. De izquierda a derecha se muestra activación total con el paradigma (Act Total), giro parahipocampal (GPHC), hipocampo (HIP) y parahipocampo (PHIP), para todas estas regiones la activación izquierda fue menor. B) Representación esquemática en corte coronal que resume la hipoactivación en la conectividad total izquierda (amarillo), hipocampo (Hip) y parahipocampo (PHC). C) Representación esquemática en el plano transversal que muestra la hipoactivación del giro parahipocampal (PHG) izquierdo.

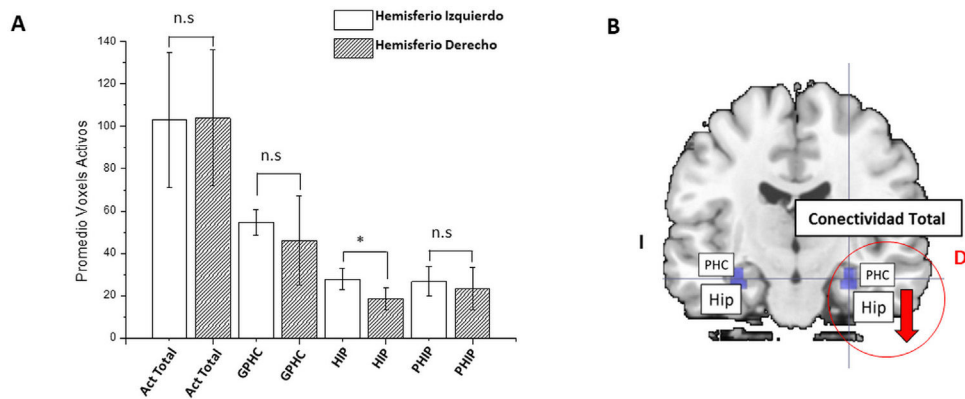


Figura 4 Red de memoria en pacientes con ELM derecha. A) Cuantificación de la activación promedio en vóxeles de la red de memoria en una población de pacientes con ELM derecha para ambos hemisferios. De izquierda a derecha se muestra activación total con el paradigma (Act Total), giro parahipocampal (GPHC), hipocampo (HIP) y parahipocampo (PHIP), la única región que mostró hipoactivación de manera efectiva fue el hipocampo derecho. B) Representación esquemática en corte coronal que resume la hipoactivación en hipocampo (HIP) izquierdo en morado. PHC: parahipocampo.

de interés donde se encontraron diferencias significativas en la activación luego del paradigma de memoria; el volumen de activación en el hipocampo izquierdo fue $27,8 \pm 3,77$ vóxeles y para el derecho de $18,5 \pm 3,38$ ($p=0,048$) (fig. 4).

El valor de asimetría de activación interhemisférica obtenido a partir de la disminución en el volumen de activación hipocampal ipsilateral a la lesión respecto a la contralateral

utilizando un paradigma de memoria fue del 66,5% (volumen hipocampal) para pacientes con ELM derecha.

En el grupo de pacientes con ELM derecha solo uno de ellos presentaba resonancia estructural normal. En este caso se encontró una reducción en la activación total del 9% en lóbulo temporal mesial ipsilateral a la zona irritativa determinada por VEEG comparado con el hemisferio

contralateral, al igual que una reducción de la activación del 66% y del 47% en el hipocampo y parahipocampo respectivamente.

Concordancia entre la lesión estructural izquierda y la red funcional con el paradigma de memoria en pacientes con ELTM izquierda

Para todos los hallazgos relevantes en cada una de las redes en pacientes con ELTM izquierda se utilizó el análisis de concordancia con el fin de determinar qué tan útiles podrían ser para la lateralización del foco epileptogénico. El primer análisis de concordancia que se realizó fue entre las lesiones en la resonancia estructural (considerada como el estándar de oro prequirúrgico) y la videomonitorización electroencefalográfica de 72 h de duración. En este caso, se encontró una concordancia alta de 0,913, con un índice Kappa de 0,70 considerado sustancial o bueno. En 10 de 13 pacientes con ELTM izquierda (76,9%) en quienes se realizó el paradigma de memoria, se mostró una disminución del volumen de activación funcional hipocampal izquierda con una concordancia observada de 0,916 con la lesión visualizada por RMNv y un índice Kappa de 0,75 considerado como sustancial o bueno. Además, en 12 de 13 (92,3%), se presentó disminución de la activación funcional total con una concordancia observada de 0,917 con la lesión visualizada por RMNv y un índice Kappa de 0,62 considerado como sustancial o bueno.

En este estudio, 4 pacientes con epilepsia mesial temporal izquierda no presentaban hallazgos de esclerosis hipocampal en la resonancia estructural, lo que significa que en ellos no se podía realizar la concordancia entre la presencia de lesión en la resonancia y las alteraciones en el paradigma de memoria, por lo que en este subgrupo de pacientes se evaluó la concordancia entre la activación hipocampal izquierda y la zona irritativa reportada en la videomonitorización electroencefalográfica, encontrándose una disminución en la activación hipocampal izquierda en 3 de 4 pacientes (75%) con una concordancia observada de 0,75 y un índice Kappa de 0,68 considerado como sustancial o bueno.

Concordancia entre la lesión estructural derecha y la red funcional con el paradigma de memoria en pacientes con ELTM derecha

El primer análisis de concordancia es entre las pruebas que de rutina se aplican en la práctica clínica, y corresponde a la concordancia entre la resonancia estructural con presencia de lesión en el hemisferio temporal derecho y la conclusión de la videomonitorización electroencefalográfica de 72 h de duración. En este caso se encontró una concordancia alta de 0,888, con un índice Kappa de 0,76, considerado sustancial o bueno. Para este grupo, el análisis de concordancia entre la activación hipocampal derecha y la lesión visualizada por resonancia en el hemisferio temporal derecho no superó el valor de las pruebas que se realizan de rutina en la práctica clínica, pero fue satisfactoria con una disminución de la activación funcional hipocampal derecha secundaria a un paradigma de memoria en 4 de 5 pacientes (80%), una concordancia de 0,8 y un índice Kappa de 0,57,

considerado moderado. Todos los pacientes con ELTM derecha presentaron lesión en la RMNv.

Discusión

La RMNf ha sido utilizada clásicamente para lateralizar la función de memoria con el fin de determinar las consecuencias de un procedimiento quirúrgico¹⁶, también es importante identificar si la reorganización de las redes neuronales que ocurre a nivel de la activación funcional implicada en procesos de memoria en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal aporta información acerca de la lateralización del foco epileptogénico¹⁷. Nuestro estudio demuestra que existen diferencias de activación interhemisféricas bajo paradigma de memoria en RMNf tanto para volumen de activación total e hipocampal en pacientes con ELTM farmacorresistente izquierda, como hipocampal en pacientes con ELTM farmacorresistente derecha; ambas con buena concordancia con pruebas convencionales.

Existe evidencia de que la reorganización de las redes neuronales de memoria puede redistribuirse de 2 maneras según el tiempo de evolución de la enfermedad¹⁷. La primera distribución es en los pacientes con corta duración de la enfermedad (<7 años) donde se ha evidenciado un aumento de la activación ipsilateral a la lesión y una disminución de la activación interhemisférica; la segunda forma se presenta en los pacientes con resistencia y duración más prolongada de la enfermedad (>7 años), donde la activación a través de las redes ipsilaterales a la lesión disminuye y presenta un aumento compensatorio hacia el hemisferio contralateral¹⁷. En nuestros pacientes, donde ambos grupos sobrepasaban los 7 años de enfermedad, la distribución que encontramos es concordante con lo descrito por Morgan et al. para pacientes con duración prolongada de la enfermedad, ya que al aplicar un paradigma de memoria encontramos que en ambos grupos la activación funcional ipsilateral a la lesión estaba disminuida.

Los valores asimetría en la activación interhemisférica obtenidos a partir de la disminución en la activación funcional total o hipocampal ipsilateral a la lesión utilizando un paradigma de memoria, tanto para ELTM derecha como izquierda, son similares a los descritos en la literatura, donde se han reportado valores hasta del 81,1-90% asimetría de activación hipocampal interhemisférica^{12,18,19}. Estas asimetrías de activación son consistentes tanto en pacientes con esclerosis hipocampales como otro tipo de lesiones neocorticales, siendo más marcada en los primeros¹⁸. La hipoactivación temporomesial ipsilateral a la lesión está también relacionada con el compromiso de la región parahipocampal, clave en la epileptogénesis y que conecta el hipocampo con regiones límbicas y otras regiones de la corteza¹⁸. Adicionalmente, la persistencia de la disminución de activación total, hipocampal y parahipocampal ipsilateral a la ZE en pacientes con resonancia estructural normal indica que estos hallazgos no son atribuibles a la pérdida de volumen.

Por todo lo anteriormente descrito, utilizar un paradigma de memoria tiene múltiples ventajas y es de alta utilidad para la lateralización de la ZE por varias razones, como, por ejemplo, en aquellos escenarios clínicos donde se

sospecha una ELTM izquierda farmacorresistente donde no hay evidencia de lesión estructural, ya que encontrar menor activación total o hipocampal izquierda es un dato de apoyo, o incluso un dato de alarma de no estar presente. Finalmente reconocemos que, teniendo en cuenta que el muestreo del estudio fue realizado a conveniencia, la muestra de pacientes con ELTM derecha fue pequeña, aunque con resultados prometedores. Por esta razón creemos que es necesario la implementación de un estudio siguiente a gran escala donde se incluyan muestras más grande, con seguimientos más prolongados y especialmente con pacientes intervenidos en el contexto de una RMNv negativa.

Conclusiones

El presente estudio indica que, para los pacientes estudiados, y a partir de la aplicación de protocolos de análisis de activación funcional en reposo y secundaria a paradigmas de memoria con RMNf, se puede ayudar a lateralizar el foco epileptogénico con una alta concordancia con las pruebas de rutina como la RMNv y el VEEG. Por tanto, afirmamos que estas alteraciones en la activación temporal brindan, en potencia, información importante, complementaria y de alta utilidad para la lateralización del foco epileptogénico en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal mesial tanto en escenarios clínicos más simples donde hay presencia de lesión en la resonancia estructural como en escenarios clínicos más complejos donde no hay presencia de lesión estructural en la resonancia anatómica.

Conflicto de intereses

Los autores del estudio no tiene conflicto de intereses.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por la Universidad CES (Beca relevo generacional) e Instituto Neurológico de Colombia (270116).

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad CES, Facultad de Medicina, a la Escuela de Graduados y al Instituto Neurológico de Colombia su apoyo con las herramientas suficientes para el desarrollo de este estudio.

Bibliografía

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475–82.
2. 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;51:1256–62.
3. Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2001;42:357–62.
4. Kim WJ, Park SC, Lee SJ, Lee JH, Kim JY, Lee BI, et al. The prognosis for control of seizures with medications in patients with MRI evidence for mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*. 1999;40:290–3.
5. Georgiadis I, Kapsalaki EZ, Fountas KN. Temporal lobe resective surgery for medically intractable epilepsy: A review of complications and side effects. *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:e752195.
6. De Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008;12:540–6.
7. Duncan JS. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:537–50.
8. Janszky J. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Predictors for long-term surgical outcome. *Brain*. 2004;128:395–404.
9. Shultz SR, O'Brien TJ, Stefanidou M, Kuzniecky RI. Neuroimaging the epileptogenic process. *Neurotherapeutics*. 2014;11:347–57.
10. Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain*. 1997;120:339–77.
11. Ozelo HFB, Alessio A, Sercheli MS, Bilevicius E, Pedro T, Pereira FRS, et al. Pattern changes of EEG oscillations and BOLD signals associated with temporal lobe epilepsy as revealed by a working memory task. *BMC Neurosci*. 2014;15:52–60.
12. Detre JA, Maccotta L, King D, Alsop DC, Glosser G, D'Esposito M, et al. Functional MRI lateralization of memory in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1998;50:926–32.
13. Sladky R, Friston KJ, Tröstl J, Cunningham R, Moser E, Windischberger C. Slice-timing effects and their correction in functional MRI. *Neuroimage*. 2011;58:588–94.
14. Roiser JP, Linden DE, Gorno-Tempini ML, Moran RJ, Dickerson BC, Grafton ST. Minimum statistical standards for submissions to Neuroimage: Clinical. *Neuroimage Clin*. 2016;12:1045–7.
15. Abaira V. El índice kappa. *SEMERGEN*. 2001;27:247–9.
16. Sideman N, Chaitanya G, He X, Doucet G, Kim NY, Sperling MR, et al. Task activation and functional connectivity show concordant memory laterality in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;81:70–8.
17. Morgan VL, Abou-Khalil B, Rogers BP. Evolution of functional connectivity of brain networks and their dynamic interaction in temporal lobe epilepsy. *Brain Connectivity*. 2015;5:35–44.
18. Jokeit H, Okujava M, Woermann FG. Memory fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001;57:1786–93.
19. Golby AJ, Poldrack RA, Illes J, Chen D, Desmond JE, Gabrieli JDE. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia*. 2002;43:855–63.