

Disfunción cognitiva en pacientes epilépticos

Jorge A. Ure¹⁴, Mónica Perassolo¹², Oscar Porta¹², Cecilia Ochoa¹³ y Mauricio Bravo⁵

¹Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

²Hospital Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina

³Policlínico Santamarina, Monte Grande, Buenos Aires, Argentina

⁴Docencia e Investigación del Hospital José T. Borda, Buenos Aires, Argentina

⁵Hospital Militar, Santiago de Chile, Chile

Resumen

Introducción: La epilepsia ha sido descrita como una condición crónica caracterizada por una tendencia a presentar crisis recurrentes. Esquirol, en el siglo XIX, llamó la atención sobre problemas cognitivos en pacientes que sufren epilepsia. La prevalencia y magnitud del trastorno es altamente variable. Se ha planteado la existencia de distintos factores que impactan en la disfunción cognitiva en pacientes con diagnóstico de epilepsia entre los que se mencionan: distintos procesos causales (etiologías que se podrían dividir en estructurales apreciables según neuroimágenes o no), la actividad epiléptica en sí misma, los efectos de la terapéutica (medicamentosa o quirúrgica) y los factores psicosociales. Objetivo: Este artículo propone revisar someramente los datos disponibles de los últimos años sobre la utilidad de la evaluación neuropsicológica en pacientes con diagnóstico de epilepsia y su relación con la aplicación de las pruebas prequirúrgicas: test de Wada, resonancia magnética funcional y espectroscópica, FDGPET (tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa) y SPECT (tomografía por emisión de fotón simple). Material y métodos: Revisión sistemática bibliográfica centrada en los últimos 20 años basada en una búsqueda en Pub Med, en la base Literatura Latinoamericana (Lilacs) y el índice latinoamericano (Latindex). Resultados: La neuropsicología de la epilepsia dio un gran paso adelante merced a los conocimientos adquiridos en relación a las notables descripciones de Brenda Milner y el caso H.M. Saling propone revisar algunos de los axiomas al respecto. La hipótesis de reserva funcional (basadas en la adaptación para la evaluación de la memoria del test de Wada) y la de adecuación funcional de

Correspondencia con los autores: jorgeure@hotmail.com

Artículo recibido: 8 de septiembre de 2020

Artículo aceptado: 1 de noviembre de 2020

<http://www.revneuropsi.com.ar>

ISSN: 1668-5415

Chelune tienen un punto de vista diferente según el enfoque se centre en el hemisferio no quirúrgico (reserva) o el quirúrgico (estado de adecuación funcional). Las neuroimágenes permitieron una contribución decisiva a partir de datos empíricos que demuestran que cuando el hipocampo remanente no presenta alteraciones en su señal y morfología, la posibilidad de una secuela cognitiva es muy escasa. La zona de déficit funcional es el área cerebral que se muestra deficitaria durante el período intercrítico, lo cual puede deberse a patología estructural y/o a una condición epiléptica persistente. Los estudios funcionales brindan información adicional respecto de las redes reclutadas en distintas tareas cognitivas, sobre la extensión del área epileptogénica y la relación con la localización del área lesional. Se agrega un apartado sobre los riesgos de la conducción vehicular. Conclusiones: Actualmente contamos con varias fuentes de información sobre el funcionamiento cognitivo de los pacientes con diagnóstico de epilepsia (neuropsicología, imágenes anatómicas y estudios funcionales), las cuales se toman en cuenta como factores pronósticos a la hora de la toma de decisiones en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico en perspectiva neuroquirúrgica. En cuanto a la conducción vehicular prevalece la consideración de cada caso en particular, tomando en cuenta una complejidad de factores biológicos, psicológicos y sociales.

Palabras clave: Epilepsia – Neurocirugía - Deterioro cognitivo – Neuropsicología – Neuroimágenes

Abstract

Introduction: Epilepsy is described as a chronic condition characterized by a tendency to the occurrence of recurrent seizures. Esquirol, during the nineteenth century, has described cognitive problems in patients with epilepsy. Its prevalence and the magnitude of the disorder is highly variable. Several factors influence cognitive function in patients with epilepsy, for example: different etiologies (with or without neuroimaging signs), the epileptic activity itself, adverse side effects of therapeutic measures (antiepileptic drugs or surgical procedures) and psychosocial factors. Objective: This article proposes a briefly review of available data in recent years on the usefulness of neuropsychological evaluation in patients with epilepsy and its relationship with pre-surgical tests: eg. amital (Wada), functional and spectroscopic magnetic resonance images (fMRI, sMRI), positron emission tomography with fluorodeoxyglucose (FDGPET) and single photon emission tomography (SPECT). Material and methods: Systematic review of the literature focused on the past 20 years based on Pub Med, Literatura Latinoamericana (Lilacs) and Latin American Index (Latindex). Results: Neuropsychology of epilepsy produced a major step forward through Brenda Milner seminal paper regarding H.M. case. However, Saling has proposed the revision of certain axioms about it. The functional reserve hypothesis

<http://www.revneuropsi.com.ar>

ISSN: 1668-5415

(based on Wada test adaptation for the memory evaluation) and the Chelune functional adequacy hypothesis have a different point of view depending on whether the approach is focused on the non-surgical hemisphere (reserve) or the surgical one (state of functional adequacy). The neuroimaging data allow a decisive contribution showing if the remaining hippocampus is present without signal or morphologic alteration the cognitive outcome will do well without cognitive sequel. Functional deficits appear between seizures according underlying structural pathology or persistent epileptic discharges. Functional studies provide additional information regarding networks recruited in different cognitive tasks, extension of the epileptogenic area and its proximity with any structural lesion. In addition, there is a brief review on epilepsy and the risk of vehicle driving. Conclusions: We currently have several sources of information on the cognitive functioning of patients diagnosed with epilepsy (neuropsychology, anatomical images and functional studies), all of which are taken into account as prognostic factors influencing decision making in patients with drug-resistant epilepsy and neurosurgical perspective. Regarding vehicle driving license there is no universal rule. It will be necessary individual evaluation case by case, taking account a complexity of biological, psychological and social factors.

Keywords: Epilepsy - Neurosurgery - Cognitive impairment – Neuropsychology - Neuroimaging

1. Introducción

La epilepsia es una condición heterogénea que ha sido definida como síntoma, síndrome o enfermedad en la que se objetiva la persistencia de una actividad neuronal cerebral aumentada, que tiende a propagarse, excitatoria o inhibitoria, caracterizada por crisis clínicas recurrentes que afectan la conciencia, el tono muscular y/o la conducta de quienes la padecen, en ausencia de una condición metabólica de base como la anoxia o la hipoglucemia, entre otras, cuyo tratamiento causal resuelva las manifestaciones. Esquirol (Esquirol, 1845), alumno preferido de Pinel, había llamado la atención en el siglo XIX acerca de la demencia en enfermos mentales, entre los que incluía a quienes sufrían de epilepsia. La prevalencia de epilepsia en niños ha sido estimada en 5:1000 y en adultos de 4-7:1000 (Cull & Goldstein, 1997) y la de trastornos cognitivos en esta última población oscila en un amplio rango entre 1-92% entre aquéllos de reciente diagnóstico (Juri-Alexander & Helmstaedter, 2015). Tomando en cuenta los datos de la Liga Internacional de Lucha contra la Epilepsia (ILAE) nos encontramos en un equidistante 50% tanto para niños como para adultos (Wilson et al. 2015). En los estudios realizados en nuestras instituciones se encuentran estimaciones próximas al 90% (en prensa).

Las disfunciones neuropsicológicas en pacientes con epilepsia focal (Aarts et al., 1984) pueden deberse a la lesión epileptogénica per se, siendo su localización decisiva para el perfil neuropsicológico, o bien a lesiones estructurales remotas del inicio crítico, como los traumatismos craneoencefálicos o daños difusos cerebrales

que causan tanto epilepsia como alteración cognitiva Pueden aparecer alteraciones cognitivas transitorias secundarias a descargas epilépticas interictales (i), déficit neuropsicológico postictal (ii), o efecto de drogas anticonvulsivas (iii). La disfunción cognitiva supone dos escenarios: problemas para alcanzar un desarrollo cognitivo normal (trastorno del neurodesarrollo) o deterioro cognitivo (Ure & Perassolo, 2000; Ure, 2004) (Figura 1), pérdida de un nivel previo alcanzado que no es producto del envejecimiento normal.



Figura 1. Factores que impactan la disfunción cognitiva en pacientes con diagnóstico de Epilepsia. Adaptado de Steiger, B.K. & Jokeit, H.

Según la *International League Against Epilepsy*(ILAE) la evaluación neuropsicológica de rutina en pacientes con epilepsia: 1) provee una información objetiva sobre el funcionamiento cognitivo y psicológico individual, teniendo en cuenta la historia médica así como el funcionamiento psicosocial, 2) da pistas sobre el diagnóstico, la lateralización y localización de la red epileptogénica y/o de la naturaleza del síndrome epiléptico si lo hubiera, 3) informa y conduce la toma de decisiones terapéuticas, 4) tiene un rol pronóstico, y 5) se la puede usar para monitoreo del funcionamiento cognitivo y del comportamiento del individuo,

<http://www.revneuropsi.com.ar>

ISSN: 1668-5415

ayudando a la psicoeducación (del paciente y de sus familiares) y aportando instrumentos para el manejo cognitivo de las comorbilidades del comportamiento así como de las dificultades psicosociales, y vocacionales. La ILAE recomienda una evaluación de tamizaje basal de aspectos cognitivos, conductuales y emocionales en todos los casos de epilepsia recientemente diagnosticados aunque reconoce que éste objetivo puede resultar impracticable en países de medianos y bajos ingresos. Como metodología de *screening* propone los tests computarizados, formularios de autorreporte y relevamiento de quejas cognitivas subjetivas (como fallas en atención, memoria y anomias). Recomienda que las evaluaciones formales sean abarcativas ya que aún en casos de epilepsia focal puede hallarse compromiso de múltiples dominios. También recomienda evaluar a personas mayores con epilepsia de reciente diagnóstico ya que el riesgo de deterioro cognitivo se encuentra incrementado (Wilson et al., 2015). La pesquisa de alteraciones del humor es importante porque ansiedad y depresión son comorbilidades habituales (Ure et al., 2004) y el riesgo de suicidio se encuentra incrementado (Ure et al. 2002). En general no se aconseja una reevaluación en un período menor a 6 a 9 meses por el conocido efecto test-retest, aprendizaje que varía según los tipos de pruebas administradas.

Los alcances de la intervención neuropsicológica en relación a la clínica de la epilepsia son cinco: (i) selección de candidatos quirúrgicos (ver Figura 2), (ii) cambios producidos por distintos tratamientos (fármacos, cirugía), (iii) estimación de habilidades cognitivas imprescindibles para la conducción vehicular, (iv) rehabilitación neuropsicológica y (v) investigación clínica. En este trabajo nos ocuparemos de (i) y (iii).



Figura 2. Razones de una potencial indicación quirúrgica en pacientes con Epilepsia fármaco-resistente. Adaptado de Tang, F.; Hartz, A. M. S. & Bauer, B.

Básicamente existen dos modelos hipotéticos sobre alguna posible secuela amnésica que pudiera ocurrir postquirúrgicamente. Una de ellas se basa en la metodología del amital sódico intracarotideo (Wada, 1949). En la actualidad se utiliza propofol o etomidato, a veces reemplazado por estudios funcionales. Son estudios funcionales y estructurales que proveen información sobre el riesgo de síndrome amnésico. El test de Wada plantea que si el paciente presenta severa pérdida de memoria al anestesiarse el hemisferio sobre el que se realizará la cirugía, el contralateral no tendría la capacidad para compensar su ausencia (hipótesis de la reserva amnésica). La otra hipótesis, llamada de adecuación funcional, plantea que el resultado neurocognitivo postquirúrgico puede ser desfavorable cuando el paciente tuviera prequirúrgicamente un buen rendimiento mnésico. Esta teoría corresponde a Chelune (Chelune 1995), quien argumenta que frente a la situación anteriormente

descripta se habría alcanzado un estado de compensación, el cual podría verse afectado, sobre todo para el material verbal en resecciones izquierdas y visual para las derechas. Esta última teoría plantea anestesiar el hemisferio no quirúrgico a través del amital sódico, para evaluar la contribución del área a intervenir.

Objetivo

Este artículo propone revisar someramente los datos disponibles de los últimos años sobre la utilidad de la evaluación neuropsicológica en pacientes con diagnóstico de epilepsia y la aplicación de las pruebas prequirúrgicas (test de Wada, resonancia magnética estructural y funcional, tomografía por emisión de positrones, tomografía por emisión de fotón único).

2. Material y método

Revisión bibliográfica centrada en los últimos 20 años basada en una búsqueda en Pub Med, en la base Literatura Latinoamericana (Lilacs) y el índice latinoamericano (Latindex), centrada en artículos de revisión en los tópicos: epilepsia, cirugía, neuropsicología, deterioro cognitivo y neuroimágenes.

3. Resultados

La evaluación neuropsicológica. Investigación y emergencia de modelos de memoria

Las pruebas o tests neuropsicológicos consisten en pruebas de laboratorio que han sido desarrolladas y validadas respecto del considerado "patrón de oro", traducidas del idioma original, adaptadas al medio cultural y normatizadas respecto de los pares del paciente a evaluar teniendo en cuenta sobre todo el nivel educativo y la edad del sujeto.

Mucho se avanzó en el conocimiento de los aspectos anatómicos cerebrales relacionados con funciones psicológicas complejas a partir de las impactantes conclusiones que permitió conocer el caso del paciente H.M. (Scoville & Milner, 1957). El modelo de la especificidad de material data de las observaciones de Brenda Milner en el que lesiones o lobectomías izquierdas perjudicaban la memoria verbal y lo opuesto para el temporal derecho y la memoria visual (Milner, 1968). Estas premisas continúan utilizándose a la hora de la toma de decisiones en la posibilidad de tratamiento quirúrgico de casos de esclerosis hipocampal (Baxendale & Thompson, 2010). Incluso con la intención de construir un marcador para el daño mesial derecho se desarrollaron tareas de parejas de tonos musicales, análogos a las parejas de palabras (Watanabe et al., 2008). Un número de estudios neuropsicológicos e imagenológicos han corroborado estos supuestos (Jones-Gotman 1986; Jones-Gotman et al., 1997; Gleissner et al., 1998; Pillon et al., 1999; Golby et al., 2002;

Helmstaedter et al.; 2003, Powell et al., 2005; Seidenberg et al., 2007; Jones-Gotman et al., 2010). Derivado de todo lo anterior es que la evaluación neuropsicológica cobró especial importancia en la selección prequirúrgica de pacientes considerados farmacorresistentes. Desde la década de 1980 los principales Centros de Epilepsia incluyen a la neuropsicología dentro de su protocolo de selección. La utilidad de la neuropsicología en este escenario es inferir cuales son los aspectos cognitivos que podrían potencialmente resultar afectados frente a una intervención neuroquirúrgica. En ocasiones la cirugía permite controlar total o parcialmente las crisis y detener el deterioro intelectual, medido por la disminución del cociente intelectual -C.I.- en los niños. En los adultos la variable utilizada no es el cociente intelectual sino la memoria. La evaluación neuropsicológica se realiza previo a la neurocirugía y entre los 6 meses a 1 año postoperatorio, aunque en varias series el tiempo varía entre 3 meses y 6 años (Jones-Gotman et al., 2000). En general se esperan mayores secuelas en pacientes de mayor edad, alto funcionamiento de las áreas a researse (hipótesis de la adecuación funcional de Chelune) o mal funcionamiento de áreas contralaterales a la resección (hipótesis de la reserva funcional).

Sin embargo, Saling (2009) revisa los axiomas de procesamiento específico como opuestos monolíticos (dogmáticos) de las categorías material verbal-palabras (auditivo) /no verbal-inexistencia de palabras (visual) según se trate del hemisferio izquierdo o derecho cuya vigencia era la piedra angular para la toma de decisiones prequirúrgicas en la clínica de la epilepsia. Estos supuestos son: 1) memorias verbal y no verbal como constructos unitarios homogéneos. El autor comienza cuestionando este supuesto a partir de diferentes rendimientos en la memoria verbal según el tipo de tarea, por ejemplo: relato vs pares de palabras “duros” o “difíciles” con escasa probabilidad de representación previa en las redes de memoria semántica. Los relatos contienen un respaldo contextual y sintáctico que puede asociarse a aspectos de la memoria semántica, no pasando lo mismo con los pares verbales “duros”. 2) La especificidad de material en relación al lado afectado, por ejemplo: el hemisferio derecho que trata con la memoria visual en nada participaría en la memoria verbal. El autor pone en duda estas afirmaciones citando ejemplos donde se observó una disminución leve en memoria verbal luego de resecciones temporales derechas. La mayoría de los tests de memoria espacial no distinguen consistentemente esclerosis derechas de izquierdas (Lee et al., 2002; Mc Conley et al., 2008). Existen células del hipocampo que responden a la ubicación del sujeto y del parahipocampo a referencias. En tareas de búsqueda de caminos existe activación bihemisférica. La codificación y el recuerdo de la ubicación de los objetos tridimensionales se correlaciona con el hemisferio derecho, no siendo así en dos dimensiones. Es posible que la corteza parahipocámpica represente las propiedades geométricas del medio; 3) La existencia de una división tajante de los dos tipos de memoria declarativa a largo plazo en memoria semántica y episódica (Tulving, 1985). En su lugar Saling habla de un aprendizaje protosemántico (medial) y otro semántico (lateral). No serían apoyadas por asociaciones semánticas previas tareas como pares de palabras poco relacionadas o recuerdo post interferencia. Desde este punto de vista se diferenciarían

dos tipos de aprendizaje: semántico o arbitrario (con su correlato anatómico temporal lateral versus medial). Propone que la memoria episódica se apoya, siempre que pueda, en aspectos semánticos y que los marcadores más puros de daño hipocámpico serían tareas donde la información entrante no puede apoyarse en conocimientos previos (arbitraria). Llama a la región del surco rinal -donde convergen las cortezas entorrinal por dentro y perirrinal por fuera- el módulo de asociación de alguna forma de información totalmente nueva respecto de aquella previamente almacenada. Esta sería una zona de vital importancia, un nodo (*hub*) para el aprendizaje asociativo. La corteza perirrinal ha sido mencionada también como una zona vital para el sentido de “familiaridad” (su estimulación eléctrica induce *déjà vu* con mayor frecuencia que el hipocampo o amígdala). Fernández y Tendolkar (Fernández & Tendolkar, 2006) postulan que la región del surco rinal es una puerta de entrada hacia la memoria declarativa consciente según la valencia semántica que tenga, mientras que la función del hipocampo se orientaría al bombardeo sensorial medio ambiental. En definitiva, Saling propone un patrón más específico de deterioro de memoria verbal en las esclerosis izquierdas correspondiente al déficit más marcado en memoria protosemántica (arbitraria) con conservación relativa de la memoria semantizable. Adicionalmente señala que no existen casos de amnesia postquirúrgica en el caso que los estudios de imágenes contralaterales al lado reseado fueran normales.

Los principios generales de la evaluación (Ure, 2004) son los siguientes: 1) la evaluación debe ser general, y a la vez orientada al área epileptogénica en particular, 2) debe comprender muchas pruebas y 3) la interpretación obedece al conjunto de pruebas, no a un resultado en particular.

Aunque ninguna batería es especialmente recomendable para el estudio de los pacientes con epilepsia; y ellas se modifican en función de la experiencia práctica de quienes las usan, todas las áreas de la cognición deben ser exploradas.

Nuestra experiencia se centra exclusivamente en la población adulta y el protocolo (no excluyente) que aplicamos incluye los siguientes ítems (Porta, 2016):

Estimación del nivel de rendimiento premórbido: test de acentuación de palabras (TAP versión Buenos Aires, Burin et al., 2000).

Nivel de inteligencia psicométrica general: Raven o test de inteligencia de Kaufman (Kaufman & Kaufman, 1990).

Estado mental general: mini mental de Folstein (Folstein et al., 1975).

Encuesta de dominancia manual: Edimburgo (Oldfield, 1971).

Span atencional auditivo: dígitos directo (WAIS-IV 2008).

Atención visual / grafomotor: test del trazo A (Reitan, 1958).

Memoria episódica verbal: test de aprendizaje auditivo de Rey (evalúa aprendizaje, número de intrusiones, sensibilidad a la interferencia proactiva y retroactiva, recuerdo diferido inmediato, recuerdo diferido tardío e instancia de reconocimiento -“memoria total”-) (Rey, 1958).

Memoria episódica visual: figura compleja de Rey-Osterrieth (Rey, 1997) (recuerdo y reconocimiento).

Memoria semántica: test de denominación de dibujos de Boston (Goodglass & Kaplan, 1996) y fluencia verbal con restricción semántica (Labos et al., 2013).

Memoria de trabajo: span de dígitos inverso (WAIS-IV 2008).

Visuoconstrucción: test del reloj y estrategia de copia de la figura compleja de Rey-Osterrieth (Rey, 1997).

Lenguaje: test de denominación de Boston (Goodglass & Kaplan, 1996) y fluencia verbal con restricción semántica y fonológica (Labos et al., 2013).

Funciones ejecutivas: test del trazo B (Reitan, 1958) (atención compleja alternante), fluencia verbal con restricción fonológica (Labos et al., 2013) (flexibilidad cognitiva) y test de Stroop (Stroop 1935) (inhibición de respuestas automáticas).

Evaluación del estado de ánimo: escala de ansiedad y depresión de Goldberg (Goldberg, 1988).

Impacto funcional: cuestionario de actividad funcional de Pfeiffer (Pfeiffer, 1982).

También, se han introducido tests asistidos por computadoras (Kurzbuch et al. 2013) con la ventaja de mayor precisión en la administración de los estímulos y en la evaluación de las respuestas, pero con la desventaja de ser costosos, de existir poca información que los valide y menor aún, universalidad del software.

Utilidad de las pruebas prequirúrgicas. Test de Wada. Los modelos de “reserva” y “adecuación” funcional.

A partir de la descripción de Brenda Milner (Scoville & Milner, 1957) sobre las consecuencias catastróficas ocurridas en H.M. (1953, lobectomía temporal medial bilateral luego de la cual se observó una discreta mejoría en medidas de CI pero una dramática pérdida de memoria anterógrada y también retrógrada que le impedía encontrar el camino desde su habitación al baño, aprender el nombre de las enfermeras ni recordar el día a día) y otros casos similares (lesiones unilaterales evidentes con lesiones contralaterales “ocultas”) se han desarrollado modelos sobre el riesgo de secuela amnésica postoperatoria en la cirugía de la epilepsia.

Básicamente existen 2 modelos sobre la probabilidad de secuela amnésica postquirúrgica. Una de ellas se basa en la metodología del amital sódico intracarotídeo (Wada, 1949). Plantea que si el paciente presenta una severa pérdida de memoria al anestesiar el hemisferio sobre el que se realizará la cirugía el contralateral no tendría la capacidad para compensar su ausencia (reserva amnésica). Luego se empezó a evaluar de forma bilateral durante el mismo día o en días siguientes.

A partir de los estudios de Brenda Milner y Scoville (1957) en el Instituto Neurológico de Montreal; esta investigadora adaptó el test de Wada para evaluar también la memoria prequirúrgicamente.

Otra hipótesis, no incompatible con la anterior, plantea que el resultado neurocognitivo postquirúrgico será desfavorable cuando el paciente tuviera prequirúrgicamente un buen rendimiento mnésico. El aporte del hipocampo a resear sería importante por la adecuación alcanzada, de ahí el mal pronóstico postquirúrgico

(Chelune 1995). Chelune en Cleveland, utilizando este modelo de adecuación funcional, plantea anestesiar el hemisferio no quirúrgico para conocer el funcionamiento del que se va a operar. Si resultare un buen rendimiento, el riesgo postquirúrgico sería alto. Por esta razón se comenzó a evaluar el test de Amital inyectando alternativamente ambos hemisferios cerebrales.

El aporte de las técnicas de neuroimagen

La evaluación prequirúrgica de la memoria se puede realizar de diferentes maneras, con métodos no invasivos: test neuropsicológicos y pruebas de imagen funcional (especialmente la resonancia magnética funcional, RMNf) que tienden a desplazar al test de Wada del *screening* prequirúrgico.

En este apartado nos ocuparemos brevemente de la resonancia magnética funcional (RMNf), la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía por emisión de fotón único (SPECT).

La imagen obtenida por RMNf se basa en el supuesto de que una determinada región cerebral al aumentar su actividad incrementa su consumo de oxígeno (inferencia de la respuesta hemodinámica), lo cual permite obtener imágenes basándose en las diferentes propiedades paramagnéticas de la oxígeno y deoxihemoglobina. Las desventajas de la RMNf incluyen su elevado costo, baja resolución temporal (si la comparamos con la electroencefalografía o magnetoencefalografía) e inmovilidad en entorno claustrofóbico (hasta 1 hora) para aplicar los distintos paradigmas. Dentro de sus ventajas mencionaremos la excelente resolución espacial (condicionada por el tamaño de los voxel) y ser incruenta si la comparamos con el test de Wada. En algunos casos se utiliza en reposo sin aplicar un paradigma estímulo y medir la respuesta posteriormente. En otras ocasiones, los paradigmas incluyen tareas de lenguaje (tareas de categorización semántica y fluidez verbal, por ejemplo) y tareas de memoria verbal, no verbal o ambas. La contribución de la activación del hemisferio no dominante para el lenguaje ha sido frecuentemente observada, siendo importante poder determinar su relevancia clínica. La RMNf ha contribuido a demostrar procesos de reorganización cognitivos y motores en áreas contralaterales homotópicas a las lesiones epileptogénicas. La contribución exacta de esas áreas atípicamente activadas debe ser exhaustivamente investigada, por lo que los protocolos de evaluación prequirúrgica deben incluir en detalle esas investigaciones. La localización precisa de las funciones del lenguaje y la memoria del paciente individual son el *gold-standard* el desarrollo de protocolos neuropsicológicos de RMNf para los pacientes epilépticos, por lo que la RMNf es utilizada cada vez con mayor frecuencia en el planeamiento prequirúrgico con el objetivo de precisar la representación cortical de funciones neurológicas concretas e identificar la distancia existente entre éstas y la lesión a tratar (Mao & Berns, 2002, Armony et al., 2012). La fMRI mostró una excelente concordancia con la prueba de Wada para la lateralización del lenguaje en varios estudios. La concordancia fue generalmente mejor en pacientes con el hemisferio izquierdo dominante (rango: 91-100%), menor en pacientes con dominancia en el hemisferio derecho (rango: 67-

100%) y peor en pacientes con dominancia hemisférica bilateral (de 50 a 75%), aunque los números en estos últimos grupos fueron pequeños. Además, la concordancia fue mejor en el lado izquierdo temporal con 97% que en la epilepsia extratemporal del lado izquierdo (sólo el 75%) (Sabsevitz et al., 2003). La fMRI fue predictiva en déficits de denominación en confrontación postoperatoria después de la lobectomía anterior izquierda mostrando 100% de sensibilidad y 73% de especificidad.

La tomografía con emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) tiene su principal indicación como estudio para localizar áreas epileptógenas normalmente hipocaptantes en el período interictal (Ladrón de Guevara, 2013). La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) ictal es otra técnica de utilidad en la localización del área epileptógena en el período ictal (Setoain et al. 2014).

Las señales ópticas intrínsecas por espectroscopía por luz cercano al infrarrojo es otra tecnología que se basa en la medición de la emisión de luz cercano al infrarrojo de la oxihemoglobina (O₂Hb). Se realiza con un equipo fácilmente transportable, colocándosele un gorro elástico al paciente y por ello podría constituir una alternativa práctica en niños, personas con discapacidad intelectual y pacientes clasutrofóbicos (Lassonde et al., 2006).

Conducción vehicular y epilepsia

Según datos estadísticos en Argentina aproximadamente 20 personas mueren por día en accidentes de tránsito (Cámara de Diputados de la Provincia de Buenos Aires 2007).

La aptitud para la conducción vehicular en pacientes con epilepsia depende de dos factores: la frecuencia y el tipo de crisis por un lado (Bernater et al., 2005) y el compromiso cognitivo que esta condición pueda ocasionar afectando las habilidades imprescindibles para manejar.

Del primer factor diremos someramente que la legislación vigente en nuestro país (ley 24449, reglamentación 779/95) declara inapto a aquella persona con diagnóstico de epilepsia que padece crisis, cualquiera fuera su causa o frecuencia, y aún en aquellos casos en que sólo se verifiquen determinados patrones electroencefalográficos como descarga focal, paroxismos bisincrónicos y/o actividad delta difusa. Esto hace que sean mínimos la cantidad de pacientes que declaren esta condición. Respecto al intervalo libre de crisis, la mayoría de los países considera un intervalo libre de crisis de 2 años como mínimo para acceder a una licencia de conductor, si bien estos límites son flexibles y los plazos tienden a ser menores (ver Tabla 1). Los pacientes con ausencias, crisis parciales complejas, epilepsia refractaria y/o en tratamiento con politerapia estarían en el extremo de mayor riesgo. Un punto poco estudiado es el efecto de las drogas antiepilépticas (sobre todo aquéllas que producen sedación) y la capacidad de conducción vehicular, aún cuando la enfermedad se encuentre controlada. Se considera que las crisis parciales complejas son las que conllevan mayor peligro de siniestralidad. Por otro lado, quienes presentan crisis exclusivamente hípnicas o precedidas de manera estereotipada por un

aura de la cual el paciente es consciente conllevan menos riesgo. Casos con disociación electroclínica (alteración EEG interictal sin crisis) podrían llegar a conducir (Antwi et al., 2019). Siempre prevalece la valoración individual de cada caso.

Con respecto al segundo factor, la Guía de Conducción de vehículos en el deterioro cognitivo y la demencia de la Sociedad Neurológica Argentina (Allegrí et al., 2013) destaca que, aunque las $\frac{3}{4}$ partes de las personas con compromiso cognitivo conductual leve con impacto en las actividades instrumentales de la vida diaria puede continuar manejando con relativa seguridad, dos años después casi ninguno de ellos pudo aprobar una prueba de manejo en la calle. No obstante esta situación no es homologable al deterioro cognitivo relacionado con la epilepsia que no implica una progresión acelerada como ocurre en las enfermedades neurodegenerativas o cerebrovasculares. Los tests de *screening* cognitivo no son buenos predictores de las capacidades de conducción vehicular respecto del "patrón de oro" tenido en cuenta (prueba del manejo vehicular en la calle). Áreas cognitivas tales como: (i) organización perceptiva, (ii) visuoespacialidad, (iii) velocidad de procesamiento de la información, (iv) tiempos de reacción, (v) atención sostenida, (vi) atención selectiva, (vii) atención ejecutiva, (viii) capacidad de inhibición de respuesta, y (ix) memoria procedural, son de importancia crítica en el manejo vehicular. Por todo esto es recomendable incluir tests que evalúen estos dominios cognitivos, tales como la batería de Benton, el test del reloj, diseño con cubos para percepción visuoespacial y visuoconstrucción; subtest dígito-símbolo del WAIS para velocidad de procesamiento de la información, *continuous performance test* para atención sostenida, Trail Making test para amplitud atencional, Trail Making B para atención ejecutiva y test de lectura en espejo para la memoria procedural.

4. Conclusiones

Actualmente contamos con varias fuentes de información (neuropsicología, imágenes anatómicas, imágenes funcionales) que actúan como factores pronósticos a la hora de tomar decisiones en pacientes con epilepsia resistente a fármacos e indicación potencialmente neuroquirúrgica. Frente a éstas variadas fuentes de datos surge el problema cuando existen resultados conflictivos, por ejemplo: esclerosis hipocampal derecha por imágenes con peor memoria verbal respecto de la visual según la evaluación neuropsicológica. Otra cuestión que no se encuentra claramente saldada es si un leve déficit postoperatorio en la evaluación neuropsicológica implica consecuencias en las actividades de la vida diaria. De todas formas, actualmente con resecciones más circunscriptas no se observan resultados catastróficos como los reportados a partir de la lobectomía temporal anterior standard. En última instancia, el objetivo buscado por la cirugía en casos de epilepsia resistente a fármacos es la reducción o supresión de las crisis lo cual debiera repercutir favorablemente desde el

punto de vista psicosocial, aunque esto no necesariamente sea así por el beneficio psicológico secundario del padecimiento que presentan algunos pacientes.

El tema de la Epilepsia y la Licencia de Conducir implica un equilibrio entre restringir la libertad del paciente y evitar posibles accidentes de tránsito; algunas pocas reglas –más allá de la consideración individual de cada caso- se expusieron en la Tabla 1.

Tabla 1. Esquema simplificado de recomendaciones aplicable a epilepsia y licencia de conducción de vehículos

Puede contemplar recomendar otorgar la licencia si*:

- 1) El paciente lleva más de un año libre de ataques
- 2) Nunca tuvo ataques en vigilia; sólo ataques durante el sueño
- 3) Tres años sin ataques en vigilia aunque persistan ataques durante el sueño

Prohibición absoluta de manejar si:**

- 4) Padece epilepsia refractaria
- 5) Más de 6 meses sin control neurológico
- 6) No toma regularmente los medicamentos

*1-3 Recomendaciones de Epilepsy Action/ British Epilepsy Association

** Epilepsia y conducción vehicular en Argentina (Neurol Argentina 2005; 30: 113)

Bibliografía

Aarts, J.H.; Binnie, C.D.; Smit, A.M.; Wilkins, A.J. (1984). Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain* 1984; 107 (Pt 1):293–308.

Allegri, R.F.; Arizaga, R.L.; Bavec, C.; Barreto, M.D.; Brusco, I.; Colli, L.; Demey, I.; Fernández, M.C.; Frontera, S.; Garau, M.L.; Giménez, J.; Golimstok, A.; Kremer, J.; Labos, E.; Leis, A.; López Llano, M.L.; Mangone, C. A.; Ollari, J. A.; Rojas, G.; Russo, M. J.; Serrano, C.; Somale, M. V.; Sousa, L. D.; Ure, J. A.; Zuin, D. (2013). Guía de Práctica Clínica. Conducción de vehículos en el deterioro cognitivo y la demencia. *Neurol. Argentina*; 5 (3): 199-218.

Antwi, P.; Atac, E.; Ryu, J. H.; Arancibia, C. A.; Tomatsu, S.; Saleem, N. et al. (2019). Driving status of patients with generalized spike-wave on EEG but no clinical seizures. *EpilepsyBehav*; 92: 5-13.

- Arrmony, J.; Trejo-Martínez, D.; Hernández, D. (2012). Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. *Neuropsychol. lat. am.* 4(2): 36-50.
- Baxendale, S.; Thompson, P. (2010). Beyond localization: The role of traditional neuropsychological tests in an age of image. *Epilepsia*; 51(11): 2225-2230.
- Bernater, R.; Campanille Fossa Olandini, E.; Fontela, M. E. (2005). Propuesta de consenso: Epilepsia y conducción de vehículos en la Argentina. *Neurol. Argentina*; 30:113-117.
- Burin, D.I.; Jorge, R. E.; Arizaga, R. L.; Paulsen, J. S. (2000). Estimation of premorbid intelligence: the word accentuation test-version Buenos Aires. *J Clin Exp Neuropsychol.* 22 (5):677-85.
- Cámara de Diputados de la Provincia de Buenos Aires (2007) Ley N°11430. El Tránsito, estadísticas y normas.
- Chelune, G. (1995). Hippocampal adequacy versus Functional Reserve: Predicting Memory Functions Following Temporal Lobectomy. *Arch Clin Neuropsychol*; 10(5): 413-432.
- Cull, C.; Goldstein, L. H. (1997). *The Clinical Psychologist's Handbook of Epilepsy*. Routledge, London, pp. 18-30.
- Esquirol, J. E. D. (1845). *Mental Maladies: A treatise of Insanity*. Facsimile of the English Edition of 1845. Haffner 1965. New York.
- Fernández, G.; Tendolkar, I. (2006). The rhinal cortex: 'gatekeeper' of the declarative memory system. *Trends Cogn Sci*; 10: 358-62.
- Folstein, M. F.; Folstein, S.; McHugh, P. R. (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the clinician. *J Psychiatr Res*; 12: 189-198.
- Gleissner, U.; Helmstaedter, C.; Elger, C. E. (1998). Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *J NeurolNeurosurgPsychiat*; 65(5): 665-669.
- Godglass, H.; Kaplan, E. (1996). Test de Boston para el diagnóstico de la afasia. Segunda edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
- Golby, A.J.; Poldrack, R. A.; Illes, J.; Chen, D.; Desmond, J. E.; Gabrieli, J. D. (2002). Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia*; 43: 855-863.
- Goldberg, D.; Bridges, K.; Duncan-Jones, P.; Grayson, D. (1988). Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ*; 297(6653), 897-899.
- Helmstaedter, C.; Pulsipher, D. T.; Hermann, B. P. (2003). Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*; 54:425-32.
- Jones-Gotman, M. (1986). Memory for designs: the hippocampal contribution. *Neuropsychologia*; 24: 193-203.
- Jones-Gotman, M.; Zatorre, R. J.; Olivier, A.; Andermann, F.; Cendes, F.; Staunton, H.; McMackin, D.; Siegel, A. M.; Wieser, H. G. (1997). Learning and retention of words and

designs following excision from medial or lateral temporal-lobe structures. *Neuropsychologia*; 35: 963-73.

Jones-Gotman, M.; Harnadek, M. C.; Kubu, C. S. (2000). Neuropsychological assessment for temporal lobe epilepsy surgery. *Can J Neurol Sci*; 27(suppl 1):S39-43.

Jones-Gotman, M.; Smith, M. L.; Risse, G. L.; Westerveld, M.; Swanson, S. J.; Giovagnoli, A. R.; Lee, T.; Mader-Joaquim, M. J.; Piazzini, A. (2010). The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*; 18: 3-12.

Juri-Alexander, W.; Helmstaedter, C. (2015). Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure* 26; 65-68.

Kaufman, A. S. & Kaufman, N. L. (1990). Kaufman Brief Intelligence Test. Pearson Inc. Bloomington, MN.

Kurzbuch, K.; Pauli, E.; Gaál, L.; Kerling, F.; Kasper, B. S.; Stefan, H.; Hamer, H.; Graf, W. (2013). Computerized Cognitive Testing in Epilepsy (CCTE): A new method for cognitive screening. *Seizure*; 22: 424-432.

Labos, E.; Trojanowski, S.; Del Rio, M.; Zabala, K.; Renato, A. (2013). Perfiles de fluencia verbal en Argentina. Caracterización y normas en tiempo extendido. *Neurol. Argentina*; 5: 78-86.

Ladrón de Guevara, D. (2013). Rol del PET/CT en epilepsia. *Rev. Med. Clin. Condes*. 24 (6): 973-977.

Lassonde, M.; Sauerwein, H. C.; Gallagher, A.; Theriault, M.; Lepore, F. (2006). Neuropsychology: traditional and new methods of investigation. *Epilepsia*; 47 (Suppl. 2): 9-13.

Lee, T. M.; Yip, J. T.; Jones-Gotman, M. (2002). Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: a meta-analytic review. *Epilepsia*; 43: 283-91.

Mao, H.; Berns, S. (2002). MRI in the study of brain functions: clinical perspectives. *Medicamundi*; 46(1): 28-38.

Mc Conley, R.; Martin, R.; Palmer, C.A. (2008). Rey Osterrieth complex figure test spatial and figural scoring: relations to seizure focus and hippocampal pathology in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behav.*; 13: 174-177.

Milner, B. (1968). Disorders of memory after brain lesions in man: Preface: Material-specific and generalized memory loss. *Neuropsychologia*; 6(3), 175-179.

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 9 (1): 97-113.

Pillon, B.; Bazin, B.; Deweer, B.; Ehrlé, N.; Baulac, M.; Dubois, B. (1999). Specificity of memory deficits after right or left temporal lobectomy. *Cortex*; 35(4): 561-71.

Pfeffer, R.I.; Kurosaki, T. T.; Harrah, C. H. Jr.; Chance, J. M.; Filios, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*; 37: 323-29.

- Porta, O. A. (2016). Nuestra experiencia en aspectos neuropsicológicos de la epilepsia del lóbulo temporal medial. Presentado en el *XII Congreso Argentino de Neuropsicología* (Sonepsa). Buenos Aires.
- Powell, H. W.; Koepp, M.J.; Symms, M. R.; Boulby, P. A.; Salek-Haddadi, A.; Thompson P. J. et al. (2005). Material-specific lateralization of memory encoding in the medial temporal lobe: blocked versus event-related design. *Neuroimage*; 27: 231–239.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept. Mot Skills*. 8: 271–276.
- Rey, A. (1958). *L'examen clinique en psychologie*. Presse Universitaire de France. Paris.
- Rey, A. (1997). Test de copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas. TEA ediciones. Madrid.
- Sabsevitz, D. S.; Swanson, S. J.; Hammeke, T. A. et al. (2003). Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology* 2003; 60:1788–92.
- Saling, M. M. (2009). Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain*; 132: 570-82.
- Scoville, W.; Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiat*; 20: 11-21.
- Seidenberg, M.; Pulsipher, D. T.; Hermann, B. P. (2007). Cognitive progression in epilepsy. *Neuropsychol Rev*; 17: 445-54.
- Setoain, X.; Carreño, M.; Pavía, J.; Martí-Fuster, B.; Campos, F.; Lomeña, F. (2014). PET y SPECT en la epilepsia. *RevEal Med Nucl Imagen Mol.*; 33(3):165–174.
- Steiger, B. K.; Jokeit, H. (2017). Why Epilepsy challenges social life. *Seizure*; 44: 194-198.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *J. Exp Psychol*; 28: 643 - 662.
- Tang, F.; Hartz, A. M. S.; Bauer, B. (2017). Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses. Few answers. *Front Neurol* 6 ;8:301. doi: 10.3389/fneur.2017.00301. PMID: 28729850; PMCID: PMC5498483.
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*; 40: 385-398.
- Ure, J. A.; Perassolo, M. B. (2000). Aspectos psiquiátricos y neuropsicológicos de las epilepsias. *Rev. Neurol. Arg.*; 25(4): 146-154.
- Ure, J. A. et al. (2002). Aspectos psiquiátricos y neuropsicológicos de las epilepsias. *Rev. Neurol. Arg.*; 27(4): 261-266.
- Ure, J. A. (2004). Deterioro cognitivo en pacientes epilépticos. *Rev argent neuropsicol*; 2: 1-14.
- Ure, J. A.; Videla, H. O.; Diez, M. V.; Ollari, J. A.; Folcini, R.; Zajic, S.; Beverina, V.; Delembert, W. (2004). Escala de evaluación autoadministrada para ansiedad y depresión en

pacientes epilépticos”. Actas del XLI Congreso Argentino de Neurología. San Miguel de Tucumán.

Wada, J. (1949). A new method for the determination of the side of cerebral speech dominance. A preliminary report of the intra-carotid injection of sodium amytal in man. *Igaku to Seibutsugaki*; 14: 221–222. Tokio.

Watanabe, T.; Yagishita, S.; Kikyo, H. (2008). Memory of music: Roles of right hippocampus and left inferior frontal gyrus. *Neuroimage*; 39(1):483-491.

Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition (WAIS–IV) (2008). Pearson. London.

Wilson, S.; Baxendale, S.; Barr, W. et al. (2015). Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia*; 56(5): 674-681.