



UNIVERSIDAD  
DE GRANADA

---

# TESIS DOCTORAL

DEFINICIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE  
LOS SUBTIPOS DE EPILEPSIA TEMPORAL  
MEDIAL CON ESCLEROSIS DEL  
HIPOCAMPO.

EL PAPEL DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA

---

GONZALO OLIVARES GRANADOS  
GRANADA 2017



# UNIVERSIDAD DE GRANADA

## DEFINICIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE LOS SUBTIPOS DE EPILEPSIA TEMPORAL MEDIAL CON ESCLEROSIS DEL HIPOCAMPO. EL PAPEL DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA

TESIS DOCTORAL

GONZALO OLIVARES GRANADOS  
GRANADA 2017

Trabajo original de investigación presentado por

Gonzalo Olivares Granados para optar al grado de

Doctor por la Universidad Granada

Departamento de Anatomía Patológica e Historia de la Medicina, con el título:

*Definición clínico-patológica de los subtipos de epilepsia temporal medial con esclerosis del hipocampo. El papel de la inmunohistoquímica*

Director: Prof. Dr. Raimundo García del Moral, Departamento de Anatomía Patológica e Historia de la Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autor: Gonzalo Olivares Granados

ISBN: 978-84-9163-354-9

URI: <http://hdl.handle.net/10481/47617>

El doctorando Gonzalo Olivares Granados y el director de la tesis Raimundo García del Moral, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección del director de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de los autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada a 29 de mayo de 2017

Director de la Tesis

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Raimundo García del Moral', with a long horizontal stroke at the bottom.

Fdo.: Dr. Raimundo García del Moral

Doctorando

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Gonzalo Olivares Granados', with a vertical stroke on the left and several loops.

Fdo.: Gonzalo Olivares Granados

**A Inma, mi compañera**

**A Inma y a Ana, mis luceros**

*Nombras el cielo, niña.*

*Y el cielo azul, la nube blanca,*

*la luz de la mañana,*

*se meten en el pecho*

*hasta volverlo cielo y transparencia*

## AGRADECIMIENTOS

Quiero comenzar expresando mi agradecimiento al profesor Raimundo García del Moral, mi director de tesis. Sin sus profundos conocimientos sobre este tema, su orientación, siempre en la dirección correcta, y su ayuda, no habría sido posible realizar este trabajo.

A Rosa Ríos Pelegrina, neuropatóloga. Su ayuda en la revisión de la anatomía patológica ha sido clave en esta tesis.

A María Espinosa, por sus aportaciones en relación a los estudios neuropsicológicos.

A Manuela Expósito por su ayuda en el análisis estadístico de la tesis.

A Alberto Altuzarra Corral y Juan Carlos Sánchez, pioneros de la cirugía de la epilepsia en España. Sin su iniciativa no existiría la cirugía de la epilepsia en Granada. A Alberto le estaré siempre agradecido por transmitirme generosamente sus conocimientos en cirugía de la epilepsia.

A José María Martín, que me acogió en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de las Nieves como un hijo, y que ha sido siempre un ejemplo de honestidad. Él me ayudó y me acompañó en los primeros casos de epilepsia que operé como primer cirujano.

A Enrique Vázquez, Jesús Ruíz, Alberto Galdón, Manuel Gómez, Heriberto Busquier, Susana Roldán, Luisa Arrabal, Teresa Escobar, Iván Sladogna y demás miembros presentes y pasados del CSUR de Epilepsia del Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Esta tesis es el resultado del trabajo diario de todos ellos.

A mis padres, a los que debo todo, y que han sido un estímulo constante para la realización de esta tesis.

A Inma, por su generosidad y por ayudarme y acompañarme en todos mis proyectos.

## **ABREVIATURAS**

CA- Asta de Amón

CE- Crisis epilépticas

CF- Crisis febriles

CGTC- Crisis generalizada tónico-clónica

CPC- Crisis parciales complejas

CPS- Crisis parciales simples

DCF- Displasia cortical focal

EEG- Electroencefalograma

EH- Esclerosis hipocampal

ETM- Epilepsia medial del lóbulo temporal

ETM-EH- Epilepsia temporal medial con esclerosis hipocampal

FAE- Fármaco anticomicial

GD- Giro dentado

HE- Hematoxilina-eosina

IHQ- Inmunohistoquímico

ILAE- Liga Internacional contra la Epilepsia

PET- Tomografía por emisión de positrones

PGFA- Proteína glial fibrilar ácida

RM- Resonancia magnética

SNC- Sistema Nervioso Central

SPECT- Tomografía por emisión de fotón único

TCE- Traumatismo craneal

VideoEEG- Videoelectroencefalografía

# 1. ÍNDICE

<b>1. ÍNDICE .....</b>	<b>1</b>
<b>2. PREFACIO .....</b>	<b>6</b>
2.1. La epilepsia es un problema de salud con gran impacto personal, social y económico .....	6
2.2. Un 30-40% de los pacientes tienen crisis que no pueden ser controladas con medicación .....	7
2.3. La esclerosis del hipocampo es la causa más frecuente de epilepsia resistente a fármacos en nuestro medio, y presenta un amplio espectro de patrones estructurales y moleculares.....	7
2.4. La etiología de la esclerosis mesial no ha sido determinada .....	9
2.5. La cirugía es eficaz en el tratamiento de la ETM con esclerosis hipocampal, pero fracasa en el 30-40% de los pacientes y se relaciona con el agravamiento de comorbilidades previas .....	10
2.6. Justificación de la tesis .....	11
<b>3. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>14</b>
<b>3.1. Anatomía del lóbulo temporal y del hipocampo .....</b>	<b>14</b>
3.1.1. El lóbulo temporal .....	14
3.1.2. El hipocampo .....	17
<b>3.2. Epilepsia medial del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal.....</b>	<b>31</b>
3.2.1. Concepto.....	31

3.2.2. Características clínicas .....	33
3.2.3. Neurofisiología .....	36
3.2.4. Neuroimagen .....	38
3.2.5. Evaluación neuropsicológica .....	40
3.2.6. Historia natural de la epilepsia mesial con esclerosis del hipocampo. Genética y fisiopatología .....	41
3.2.7. Tratamiento quirúrgico de la epilepsia medial con esclerosis del hipocampo resistente a fármacos .....	48
<b>3.3. Neuropatología de la epilepsia temporal medial con esclerosis hipocampal .....</b>	<b>54</b>
3.3.1. Introducción.....	54
3.3.2. Hallazgos histológicos diagnósticos de la esclerosis hipocampal en la epilepsia temporal .....	56
3.3.3. Clasificación histológica de la epilepsia temporal medial con esclerosis hipocampal .....	59
3.3.4. Inmunohistoquímica en la epilepsia temporal medial con esclerosis hipocampal .....	65
<b>4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>78</b>
<b>4.1. Hipótesis de trabajo .....</b>	<b>78</b>
<b>4.1. Objetivos .....</b>	<b>78</b>
4.2. Objetivo general .....	78
4.3. Objetivos específicos .....	78

<b>5. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>80</b>
<b>5.1. Pacientes .....</b>	<b>80</b>
<b>5.2. Evaluación prequirúrgica .....</b>	<b>81</b>
5.2.1.Video-EEG .....	82
5.2.2.Protocolo de imagen de RM .....	82
5.2.3.Imagen de SPECT/PET .....	82
5.2.4.Evaluación neuropsicológica.....	85
<b>5.3. Procedimiento quirúrgico .....</b>	<b>88</b>
<b>5.4. Seguimiento de los pacientes.....</b>	<b>90</b>
<b>5.5. Análisis neuropatológico .....</b>	<b>96</b>
5.5.1.Material para estudio anatomopatológico .....	96
5.5.2. Fijación y procesado macroscópico de las muestras .....	96
5.5.3. Inclusión en parafina, corte y tinciones convencionales .....	96
5.5.4. Procedimientos inmunohistoquímicos .....	97
5.5.5. Interpretación de las lesiones.....	109
<b>5.6. Análisis estadístico .....</b>	<b>111</b>
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>113</b>
<b>6.1. Análisis descriptivo .....</b>	<b>113</b>
6.1.1.Variables clínicas .....	113
6.1.2. Exploraciones complementarias.....	116

6.1.3. Cirugía .....	124
6.1.4. Control de crisis .....	125
6.1.5. Hallazgos neuropatológicos .....	128
<b>6.2. Inferencia estadística .....</b>	<b>137</b>
6.2.1. ¿Predice alguna variable clínica el resultado de la cirugía? .....	137
6.2.2. ¿Cuál es el valor de las exploraciones complementarias a la hora de predecir el resultado de la cirugía?.....	138
6.2.3. ¿Cuál es el valor del EEG tras la intervención quirúrgica, a la hora de predecir el Engel al final del seguimiento? .....	140
6.2.4. ¿Existe alguna relación entre variables relacionadas con la cirugía y el resultado en control de las crisis?.....	140
6.2.5. ¿Existe relación entre los subtipos histológicos y el pronóstico de la cirugía en el control de crisis? .....	140
6.2.6. ¿Influye la pérdida neuronal en los diferentes subsectores del asta de Amón, medida con NeuN, en el control de crisis tras la cirugía?.....	141
6.2.7. ¿Existe relación entre la nestina y el pronóstico de la cirugía en el control de crisis? .....	141
6.2.8. ¿Existe alguna variable que se relacione con dejar la medicación tras la cirugía? .....	143
6.2.9. ¿Alguna variable clínica se relaciona con el subtipo histológico o con la tinción positiva para nestina? .....	144
6.2.10. ¿Existe alguna relación entre el volumen del hipocampo medido en la RM y la pérdida neuronal? .....	144

6.2.11. ¿Existe relación entre las variables neuropsicológicas estudiadas antes de la cirugía y los hallazgos anatomopatológicos? .....	145
6.2.12. ¿Empeoraron los pacientes desde el punto de vista neuropsicológico tras la intervención? .....	145
6.2.13. ¿Se relacionan los resultados de los tests neuropsicológicos antes de la cirugía con la edad de inicio de las crisis, el tiempo de epilepsia hasta la cirugía o el número de FAE consumidos? .....	146
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>147</b>
7.1. Características de la serie quirúrgica .....	147
7.2. Control de las crisis tras la cirugía.....	148
7.3. Factores pronósticos de resultado.....	151
7.4. Efectos adversos de la cirugía.....	153
7.5. Neuropsicología .....	154
7.6. Manejo de la medicación tras la cirugía .....	155
7.7. El papel de la inmunohistoquímica en la ETM-EH .....	156
7.8. La clasificación en subtipos de la ETM-EH .....	160
7.9. Limitaciones del estudio .....	162
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>163</b>
8.1. Nuevas líneas de investigación .....	165
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>167</b>

## 2. PREFACIO

---

### 2.1. La epilepsia es un problema de salud con gran impacto personal, social y económico

La epilepsia (del lat. *epilepsia*, y éste del gr. ἐπιληψία, intercepción) es un trastorno neurológico crónico que afecta a individuos de todas las edades, en todos los países del mundo (WHO 2009). Se caracteriza por crisis (del lat. crisis, y este del gr. κρίσις) recurrentes, que son las manifestaciones clínicas de las descargas eléctricas repentinas y excesivas o *hipersincrónicas*, generalmente de corta duración, de un grupo de neuronas cerebrales (Blume, Lüders et al. 2001).

La epilepsia es una de las condiciones neurológicas más frecuentes en nuestro medio, afectando aproximadamente al 1% población (WHO 2005). Sólo en España se estima que hay entre 200.000 y 230.000 personas con epilepsia (Luengo, Parra et al. 2001, Garcia-Martin, Perez-Errazquin et al. 2012).

La repercusión económica, social y personal de la enfermedad es por tanto muy importante. Extrapolando los datos del único estudio sobre coste de la epilepsia realizado en España para una prevalencia del 1% de la población, el coste sanitario para cubrir su asistencia en nuestro país se calculó en 1.106 millones de euros, lo que suponía un 4,13% del presupuesto destinado a sanidad en el año 2000 (Argumosa and Herranz 2000). Sirva de ejemplo del impacto económico de la epilepsia, que sólo el gasto farmacéutico de los fármacos antiepilépticos (FAE) de nueva incorporación (grupo N03X) ascendió en nuestro país en el año 2011 a 430 millones de euros (Ministerio de Sanidad 2011) . No obstante, la principal consecuencia económica para la mayoría de los pacientes es la limitación que sufren en su actividad laboral si las crisis no están controladas (Marinas, Elices et al. 2011). Los costes del sufrimiento psicológico y social de los pacientes son todavía mayores, y cobran más importancia si cabe, si el objetivo es mejorar la calidad de vida, y no únicamente disminuir la frecuencia de las crisis (Pato-Pato, Cimas-Hernando et al. 2004).

---

## 2.2. Un 30-40% de los pacientes tienen crisis que no pueden ser controladas con medicación

A pesar de la introducción en las dos últimas décadas de numerosos nuevos fármacos antiepilépticos, aproximadamente un 30-40% de los pacientes con epilepsia tienen crisis que no pueden ser controladas con medicación (Regesta and Tanganelli 1999, Berg and Kelly 2006). En el año 2010 un comité *ad hoc* de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) definió al paciente con epilepsia resistente a fármacos como aquel en el que no se han controlado las crisis tras el tratamiento adecuado con dos fármacos antiepilépticos tolerados, adecuadamente elegidos y pautados (bien en monoterapia o en combinación), entendiéndose como falta de control cuando aparezcan crisis a lo largo de un año o las sufra en un tiempo inferior a tres veces el intervalo entre crisis que mostraba antes de iniciar el tratamiento (Kwan, Arzimanoglou et al. 2010, Jobst 2015)<sup>i</sup>.

---

## 2.3. La esclerosis del hipocampo es la causa más frecuente de epilepsia resistente a fármacos en nuestro medio, y presenta un amplio espectro de patrones estructurales y moleculares

La epilepsia temporal medial con esclerosis hipocampal (ETM-EH) es la indicación más común de cirugía de la epilepsia (Berg 2008), y la esclerosis del hipocampo (EH) la lesión cerebral que se encuentra con una mayor frecuencia (Blumcke, Beck et al. 1999).

Desde el punto de vista del epileptólogo, la ETM es de especial interés por su alta prevalencia, y por la asociación con un síndrome clínico relativamente uniforme de alta

---

<sup>i</sup> Epilepsia farmacorresistente o refractaria son términos intercambiables que hacen referencia a epilepsias no controlables con fármacos antiepilépticos. A efectos prácticos, calificamos a un paciente como farmacorresistente cuando la remisión de su epilepsia es improbable con nuevos cambios de medicación y por lo tanto hay que buscar otras opciones. La definición de este término ha sido controvertida a lo largo de la última década y han sido varios los autores que han propuesto diferentes definiciones basadas en el número de FAE fallidos, la frecuencia de las crisis y la forma en que afectan a la calidad de vida, y el tiempo mínimo necesario con crisis sin respuesta (Regesta and Tanganelli 1999) (Berg et al, 2006).

*epileptogeneidad* (Falconer 1974). Este característico síndrome clínico<sup>ii</sup> es consecuencia de la afectación selectiva y constante de una región del cerebro, fundamentalmente el hipocampo y el córtex inmediatamente adyacente. De este modo, como sucede en la mayoría de los síndromes epilépticos focales, la semiología de las crisis y los hallazgos neurofisiológicos están definidos por la localización del área epileptogénica, más que por la naturaleza del substrato patológico (Lüders 2008).

La ETM-EH está definida por sus características anatomopatológicas, que pueden ser agrupadas en dos categorías: en primer lugar, una reorganización neuronal del giro dentado; en segundo lugar, la proliferación de astrocitos que acompaña la pérdida neuronal del asta de Ammon, especialmente en el área CA1 (de Lanerolle, Lee et al. 2012). Las variaciones existentes en estas dos categorías dan lugar a un amplio espectro de patrones estructurales y moleculares, y son la base de las distintas clasificaciones clínico-patológicas propuestas (Blumcke, Coras et al. 2012).

Los intentos por establecer una clasificación histológica del grado de esclerosis hipocampal comenzaron con observaciones cualitativas que identificaban distintos patrones de lesión en el hipocampo. Desde la descripción inicial de la esclerosis hipocampal por Sommer en 1880, habría que esperar hasta 1966 para que Margerison y Corsellis definieran dos subtipos de lesión en el hipocampo esclerosado: la llamada forma clásica de esclerosis del asta de Ammon, con una pérdida casi total de neuronas en CA1 y en el hilus del giro dentado, y la forma denominada esclerosis de la folia terminal (*end folium*), caracterizada porque la pérdida neuronal estaba confinada en el hilus. Bruton añadió en el año 1988 un tercer subtipo, al que denominó esclerosis total del asta de Ammón, con una pérdida neuronal en todos los sectores del hipocampo.

---

<sup>ii</sup>La *Comisión de la ILAE para la Terminología y Clasificación de las Crisis y de la Epilepsia*, clasificó la ETM-EH, en lugar de cómo un síndrome (término que se reserva para un *complejo* de características clínicas, signos y síntomas que juntos definen un *desorden* clínico distintivo y reconocible, a menudo con una fuerte carga genética), como una *constelación*, esto es, una entidad, que si bien no es exactamente un síndrome electroclínico, puede ser reconocida en base a sus características clínicas y lesionales, con grandes implicaciones para el tratamiento, especialmente en lo referente a la cirugía. Berg, A. T., S. F. Berkovic, M. J. Brodie, J. Buchhalter, J. H. Cross, W. van Emde Boas, J. Engel, J. French, T. A. Glauser, G. W. Mathern, S. L. Moshe, D. Nordli, P. Plouin and I. E. Scheffer (2010). "Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009." *Epilepsia* 51(4): 676-685.

Bruton, sin embargo, no encontró una correlación entre los tipos específicos de esclerosis hipocampal y los hallazgos clínicos en los 107 pacientes de su estudio (Bruton 1988). Con posterioridad, los intentos han estado dirigidos a establecer una clasificación con correlación clínica mediante la evaluación semicuantativa de la pérdida neuronal. Dentro de este grupo pueden incluirse los trabajos de Wyler y colaboradores en 1992 (Wyler, Curtis Dohan Jr et al. 1992), y más recientemente, la clasificación de Blümcke et al. en el año 2007 (Blumcke, Pauli et al. 2007). Otras clasificaciones han tenido en cuenta, junto a la pérdida neuronal, los cambios inmunohistoquímicos y electrofisiológicos de las células granulosas del giro dentado (de Lanerolle, Kim et al. 2003), y la generación de fibras musgosas (Proper, Jansen et al. 2001).

---

## 2.4. La etiología de la esclerosis mesial no ha sido determinada

Es improbable que la esclerosis mesial sea consecuencia de una única etiología<sup>iii</sup>, que es el criterio indispensable para clasificarla como una enfermedad en sentido estricto. Existen en la literatura recogidas una gran cantidad de causas que pueden dar lugar a la esclerosis del hipocampo, desde tumores o hamartomas hasta procesos infecciosos (Theodore, Epstein et al. 2008, Tassi, Meroni et al. 2009). Todo esto sugiere que la esclerosis hipocampal es probablemente el resultado histológico final de diferentes noxas que pueden actuar sobre el hipocampo, y que podrían actuar a través de una vía molecular común, en la que podrían estar involucradas la modificaciones epigenéticas de la cromatina o la deficiencia de adenosina (Kobow and Blumcke 2011). Además, la esclerosis hipocampal no es específica de la ETM: lesiones con características similares se han encontrado en pacientes con deterioro cognitivo, incluso sin crisis (Nelson, Schmitt et al. 2011).

---

<sup>iii</sup> Como veremos más adelante, el término de epilepsia medial del lóbulo temporal surge en contraposición al de epilepsia lateral o neocortical, con características clínicas e implicaciones en el tratamiento muy diferentes. Igualmente, dado que existe evidencia de que los cambios anatomopatológicos en la ETM-EH no se limitan al hipocampo sino que afectan a todo el lóbulo temporal, algunos autores prefieren la denominación de esclerosis mesial temporal al de esclerosis hipocampal (Blümcke 2007)

---

## 2.5. La cirugía es eficaz en el tratamiento de la ETM con esclerosis hipocampal, pero fracasa en el 30-40% de los pacientes y se relaciona con el agravamiento de comorbilidades previas

La cirugía ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la ETM con EH en un estudio controlado randomizado (Wiebe, Blume et al. 2001). Pese a ello, la cirugía fracasa de forma temprana o tardía hasta en un 40% de los pacientes intervenidos, y se relaciona con el agravamiento de distintas comorbilidades de los pacientes (McIntosh, Wilson et al. 2001, Engel, Wiebe et al. 2003). En una reciente revisión sistemática de la literatura, Vale y colaboradores describen tres causas fundamentales para el fracaso de la cirugía, independientemente de los hallazgos patológicos: la resección incompleta del foco epileptogénico, la localización inadecuada del foco epileptogénico, y la generación de un nuevo foco epileptogénico o aparición de un área epileptogénica oculta (Vale, Pollock et al. 2012). En este sentido, resecciones amplias del hipocampo y de otras estructuras mesiales se han relacionado con un mejor control de crisis tras la cirugía (Wieser, Ortega et al. 2003, Bonilha, Martz et al. 2012).

En la actualidad existen algunas evidencias que apoyan que las diferencias histopatológicas pueden también influir en el resultado quirúrgico (Thom, Mathern et al. 2010). Las formas no clásicas o atípicas se han relacionado con un peor pronóstico tras la cirugía, con un control de las crisis en el 25-28% de los pacientes frente al 72-84% de la forma clásica (de Lanerolle, Kim et al. 2003, Blumcke, Pauli et al. 2007). Por otra parte, las alteraciones en las células granulosas del núcleo dentado se han relacionado con una mayor duración de la epilepsia y alteraciones cognitivas (Blumcke, Kistner et al. 2009).

---

## 2.6. Justificación de la tesis

### **2.6.1. Sobre la investigación en epilepsia**

La investigación en epilepsia es un objetivo prioritario para las distintas administraciones sanitarias públicas:

- *La Organización Mundial de la Salud (OMS)* en su campaña internacional contra la epilepsia, bajo la denominación *de Out of the Shadows*, recoge como objetivo preferente el animar a los gobiernos y departamentos de salud nacionales a identificar las necesidades y promover la educación, formación, tratamiento, investigación y prevención de la epilepsia (Reynolds 2002).
- *El National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)* de EEUU ha fijado entre sus objetivos en investigación determinar los mecanismos responsables de la epileptogénesis y los factores y abordajes que conllevan un mejor resultado tras la cirugía (Kelley, Jacobs et al. 2009).
- Finalmente, en el *Libro Blanco Europeo sobre la Epilepsia*, presentado en marzo de 2001 ante el Parlamento Europeo, se fija como prioridad el aumento de la inversión en investigación para mejorar la detección y el tratamiento de la epilepsia, y como objetivo para el siglo XXI conseguir que estén disponibles cuidados eficaces para todo aquel paciente con epilepsia que los necesite, independientemente de los límites fronterizos y económicos (EUROCARE 2003) .

### **2.6.2. Sobre la cirugía, su pronóstico y resultados**

El espectro clínico-patológico de la esclerosis hipocampal es muy amplio y constituye un reto de gran valor establecer qué subtipos permiten predecir el control de las crisis y los efectos secundarios tras la cirugía. Además, una clasificación histológica adecuada, facilitaría la investigación y permitiría un mejor conocimiento de la patogénesis de esta enfermedad con efectos devastadores.

Como se verá más adelante, hasta el momento actual no ha sido posible establecer una correlación coherente y aceptada entre subtipos histológicos y pronóstico en el control

de las crisis de los pacientes tras la cirugía. Este fracaso puede estar determinado por alguno o la suma de los siguientes factores:

1. La semiología de las crisis y los hallazgos neurofisiológicos están más en relación con la localización del área epileptogénica que con el substrato anatomopatológico, como ya se ha señalado.
2. Las diferencias en los criterios de selección y exclusión de los pacientes, y en el estudio prequirúrgico realizado.
3. Los distintos abordajes quirúrgicos efectuados, y la mayor o menor resección de estructuras neocorticales y mediales.
4. El tiempo de seguimiento postquirúrgico y otros factores tras la cirugía.
5. Las variaciones entre observadores en el estudio de la anatomía patológica, por ejemplo, al establecer los límites de los distintos sectores del hipocampo.

De la revisión de las clasificaciones histopatológicas hasta ahora propuestas se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. La clasificación de la ILAE no ha sido suficientemente validada, y existen resultados contradictorios sobre su correlación clínica y pronóstica. De existir esta correlación, permitiría además avanzar en el conocimiento de la fisiopatogenia de la enfermedad y en el establecimiento de distintos grupos clínicos de diferente pronóstico tras la cirugía.
2. Las clasificaciones actuales no aúnan control de crisis y morbilidad, como por ejemplo el deterioro cognitivo tras la cirugía.
3. El papel de la inmunohistoquímica ha sido relegado a la ayuda al diagnóstico, sin valorar su relación con el pronóstico y resultado de la cirugía, o el papel que pudiera tener en explicar la etiopatogenia de la enfermedad.

3. El consenso actual establece de forma rutinaria el uso de un listado de anticuerpos inmunorreactivos para el diagnóstico de la esclerosis hipocampal. La aplicación de este consenso dejará fuera el uso rutinario de otros marcadores cuya utilidad no ha sido todavía demostrada.

### ***2.6.3. Sobre los resultados de la tesis***

Una tesis sobre esta materia:

1. Podría tener implicaciones directas en el tratamiento de estos pacientes, en la indicación de la cirugía, y en su manejo pre y postquirúrgico (por ejemplo, en la retirada de medicación, o en una nueva cirugía), mejorando el consejo médico y la selección entre las distintas alternativas de tratamiento.
2. Al permitir una mejor estratificación pronóstica de los pacientes, podrá servir de base para la realización de estudios clínicos, biológicos y moleculares en la investigación de nuevas estrategias de tratamiento.
3. Permitirá establecer hipótesis que ayuden a entender los mecanismos genéticos o adquiridos que determinan el desarrollo de la enfermedad.

## 3. INTRODUCCIÓN

### 3.1. Anatomía del lóbulo temporal y del hipocampo

---

#### 3.1.1. El lóbulo temporal

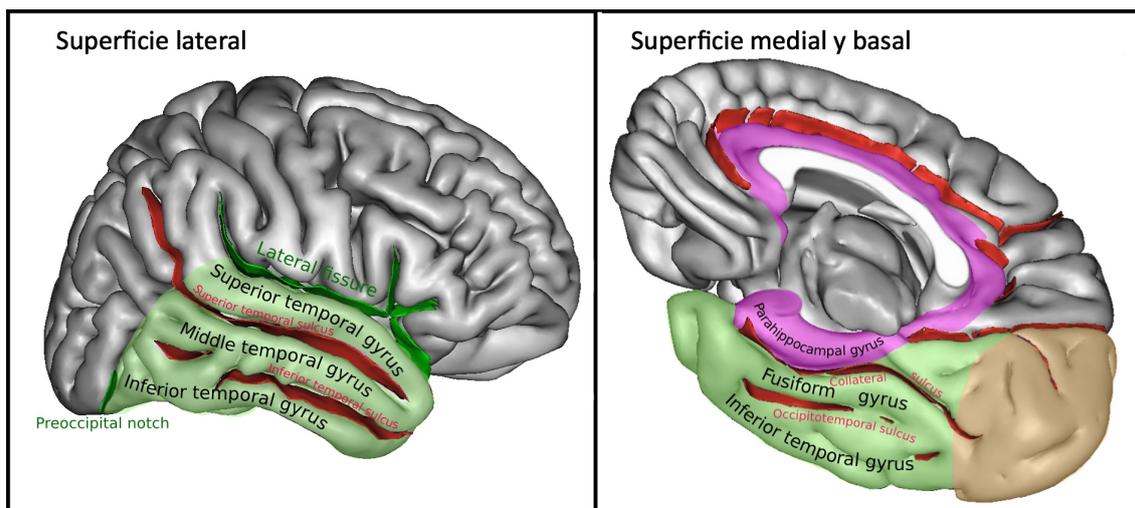
El lóbulo temporal es, desde el punto de vista estructural y funcional, la región más heterogénea del cerebro humano. Sólo los primates tienen lóbulos temporales, siendo de mayor tamaño en el hombre, donde suponen el 17% de la corteza cerebral. Se encuentra conectado con regiones extratemporales que en conjunto conforman sistemas que intervienen en la percepción auditiva, vestibular, visual y olfativa, en el lenguaje, en la memoria, y en el procesamiento emocional (Kiernan 2012).

**Desde el punto de vista histológico**, presenta áreas de diferente organización cortical, como *el allocortex* con una estructura laminar simple compuesta por tres capas, que incluye el área prepiriforme, el giro semilunar del uncus, y el hipocampo; *el mesocortex* estructurado en seis capas, que incluye el giro parahipocampal; y *el isocortex o neocórtex*, estratificado también en seis capas, que incluye los giros temporal superior, medio e inferior, y el giro fusiforme. Existe una transición gradual desde el allocortex más primitivo, en el área temporal medial, hasta el más reciente isocortex, localizado principalmente en el área temporal lateral, con un área de transición, el área temporal basal. Esta diferenciación en la organización cortical puede explicar que en el lóbulo temporal asienten con frecuencia cierto tipo de tumores y de epilepsia (Mai and Paxinos 2012).

**Desde el punto de vista anatómico**, en el lóbulo temporal se describen cuatro superficies: lateral, medial, superior e inferior (Kucukyuruk, Richardson et al. 2012).

(Fig. 1. Visión lateral, mediosagital y oblicua del lóbulo temporal).

La *superficie lateral* del lóbulo temporal queda situada por debajo de la fisura de Silvio. Sus límites anterior e inferior son óseos, pero el límite posterior está determinado por dos líneas imaginarias, la línea parietooccipital, que conecta la escotadura occipital con el surco parietooccipital, y la línea occipitotemporal, que enlaza la parte más posterior del valle de Silvio con la línea parietooccipital. En esta

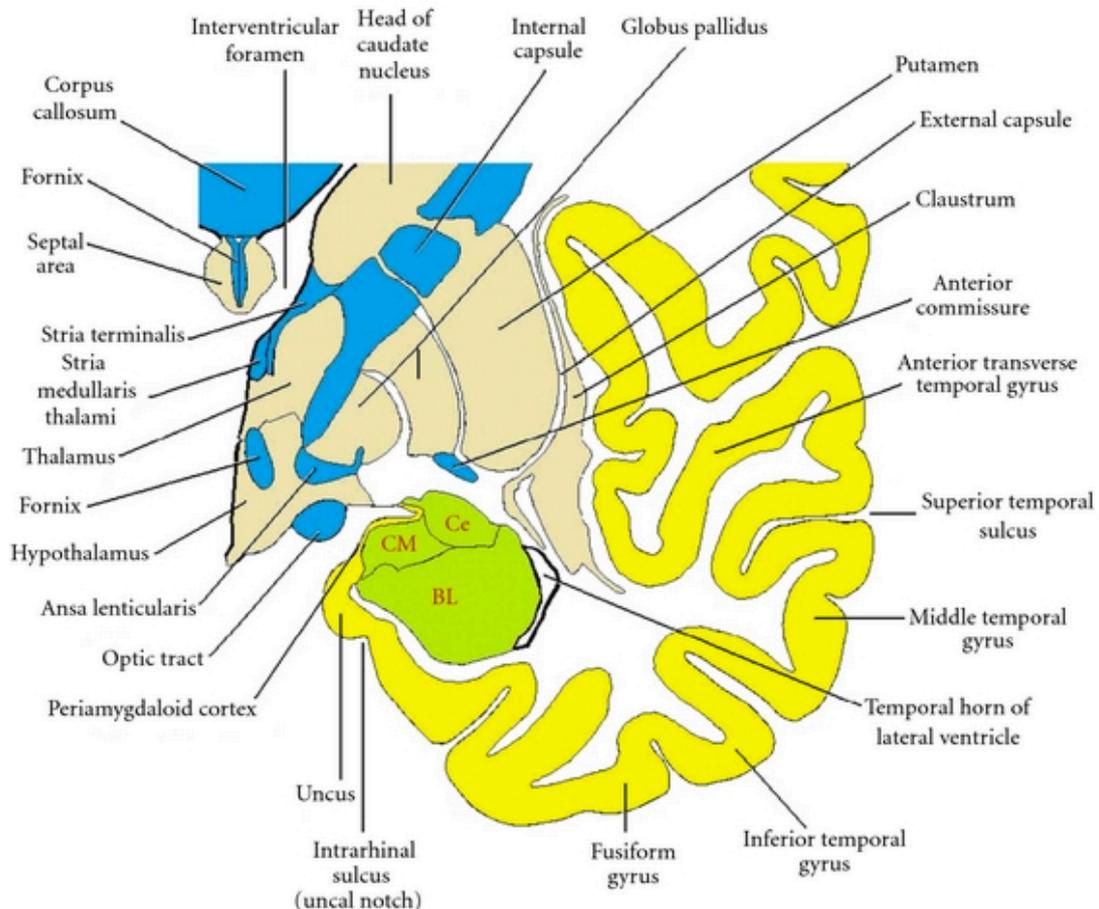


**Fig. 1. Visión lateral, mediosagital y oblicua del lóbulo temporal.** Tomado con licencia CC BY-SA 3.0 a través de Wikimedia Commons

superficie se describen tres circunvoluciones, superior, media e inferior, separadas por dos surcos, el surco temporal superior y el inferior. La circunvolución superior se continúa con el giro angular, ya en lóbulo parietal.

La *superficie superior* del lóbulo temporal cubre la fisura de Silvio y la cisterna de Silvio, y se denomina opérculo temporal (Wen, Rhoton et al. 2009). De anterior a posterior se describen en esta superficie tres estructuras: el plano polar, el giro de Heschl o giro temporal anterior transversal, y el plano temporal. De acuerdo a Gibo y colaboradores, *la fisura de Silvio* presenta una parte superficial y otra profunda (Gibo, Carver et al. 1981). *El segmento superficial* está formado por la raíz y sus tres ramas: anterior horizontal, anterior ascendente y posterior. La raíz está localizada en la superficie basal, y comenzando justo lateral a la *sustancia perforada anterior*, entre la estría olfatoria lateral y la incisura temporal, se dirige en dirección lateral y anterior hasta la superficie lateral del cerebro, dando lugar a las tres ramas. La anterior horizontal y la anterior ascendente limitan la *pars triangularis* de la circunvolución frontal inferior. El ramo posterior, el más largo, se dirige en dirección posterior y superior separando los lóbulos frontal y parietal del temporal. *El segmento profundo* está formado por los compartimentos esfenoidal y opérculo-insular de la fisura silviana. El compartimento esfenoidal arranca en la región del *limen insulae* y comunica medialmente con la cisterna carotidea. El opérculo-insular se localiza profundo a las

ramas superficiales de la fisura de Silvio, y contiene el segmento M2 de la arteria cerebral media y las venas insulares.

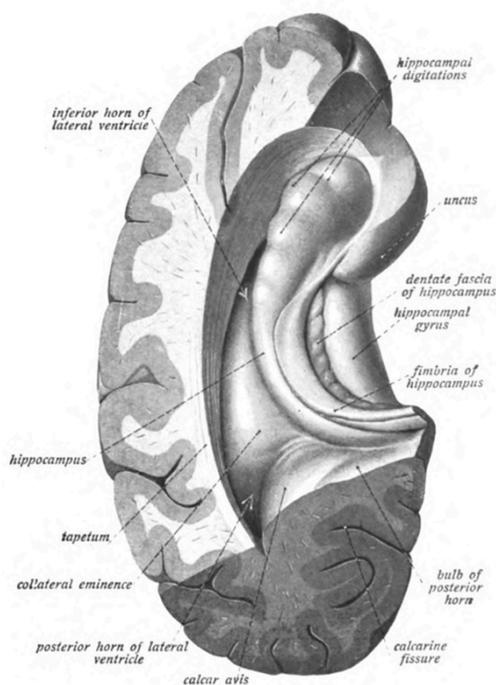


**Fig. 2. Dibujo de una sección del lóbulo temporal y estructuras adyacentes a la altura de la amígdala.** La amígdala está coloreada en verde, señalándose sus núcleos corticomedia (CM), basolateral (BL) y central (Ce). Los tractos de sustancia blanca se representan en azul. Tomada, bajo licencia CC BY-SA 4.0 de Kiernan, J. A. (2012). Anatomy of the temporal lobe. *Epilepsy research and treatment* 2012: 176157.

La *superficie inferior* del lóbulo temporal se continúa con la superficie basal del lóbulo occipital. De lateral a medial está compuesta por el giro temporal inferior, el surco occipitotemporal, el giro fusiforme, el surco colateral y el giro parahipocampal. Un pequeño surco, el surco rinal, separa el uncus del giro fusiforme y en ocasiones se continúa con el surco colateral. La escotadura del surco colateral hacia el asta temporal da lugar a una prominencia en el suelo del asta temporal llamada *eminencia colateral*, y en el suelo del atrium, llamada *trígono colateral*.

La *superficie medial* del lóbulo temporal está compuesta por las siguientes estructuras: giro parahipocampal, uncus, hipocampo, fimbria, giro dentado y amígdala (Wen, Rhoton et al. 1999). (Fig. 2. Dibujo de una sección del lóbulo temporal y estructuras adyacentes a la altura de la amígdala).

### 3.1.2. El hipocampo



**Fig. 3. Anatomía del hipocampo.** Sobotta's Textbook and Atlas of Human Anatomy 1908. Bajo dominio público a través de Wikimedia Commons

El hipocampo (del latín: *hippocampus*, que a su vez procede del griego: *ιππος*, *hippos* = caballo, y *καμπος*, *kampos* = el monstruo marino Campe) es una de las principales estructuras del cerebro humano y otros mamíferos. El nombre le fue dado por el anatomista del siglo XVI Giulio Cesare Aranzio, que advirtió una gran semejanza con la forma del caballito de mar o hipocampo (Bir, Ambekar et al. 2015) .

El hipocampo es una estructura bilateral localizada bajo el *neocórtex*, en la superficie medial basal de los lóbulos temporales. Se extiende desde la amígdala hasta el septum, estructuras que determinan el eje septotemporal del hipocampo. Generalmente

se engloba al *subiculum* dentro de la formación hipocámpal (Taupin 2007) .

#### **3.1.2.1. Anatomía e histología del hipocampo**

Anatómicamente se pueden identificar tres partes que se disponen incurvándose en torno al mesencéfalo:

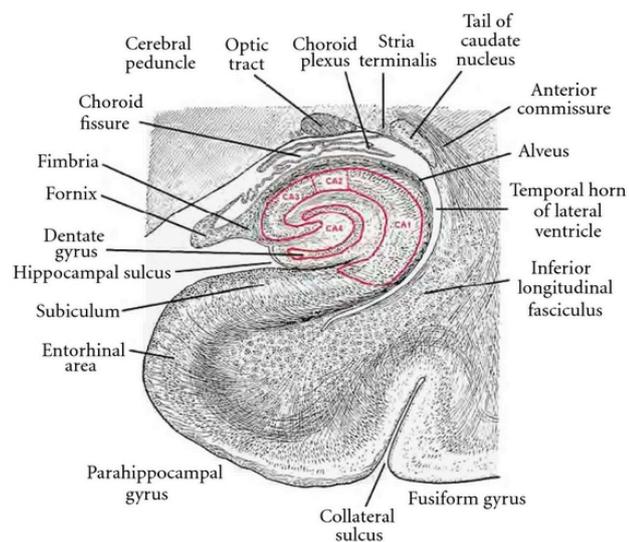
1) Cabeza o segmento anterior, ligeramente engrosada y con elevaciones en su superficie, denominadas digitaciones hipocampales (parece ser originadas por el *excesivo crecimiento* del hipocampo en esta región).

2) Cuerpo o segmento intermedio, orientado en el plano sagital, delimitado lateralmente por la eminencia colateral (impronta creada en el asta temporal por el surco colateral) y en su superficie ventricular por el *alveus*, región de eferencia del hipocampo, en continuidad con la fimbria y el resto del fórnix. La fimbria-fórnix está separada medialmente del giro dentado por el surco fimbriomargodenticular.

3) Cola o segmento posterior, que se afina progresivamente hasta desaparecer tras el esplenio del cuerpo caloso. A medida que el cuerno de Ammon decrece, la fimbria-fórnix crece en tamaño. El giro dentado toma una orientación supracallosa hasta formar el *indusium griseum*, y el fórnix, junto con el resto del cuerpo hipocampal toma una orientación infracallosa. Esta divergencia de estructuras resulta en un ensanchamiento del surco fimbriodentado y en una exposición del área CA3 del cuerno de Ammon. A esta región se la conoce como giro fasciolar (Szabo and Hennerici). (Fig 3. Anatomía del hipocampo)

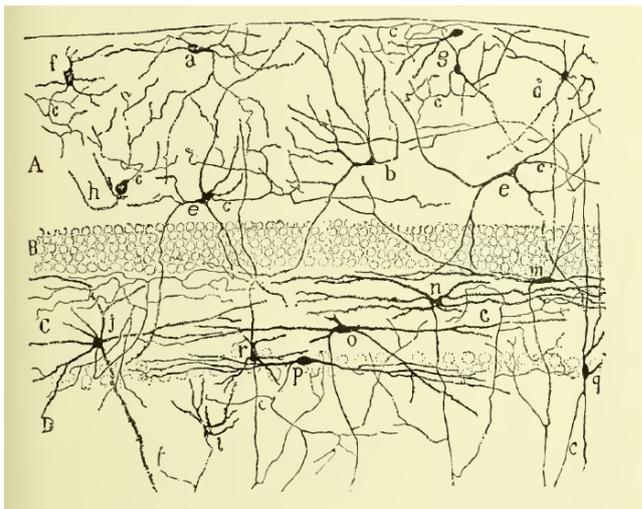
El hipocampo es desde el punto de vista filogenético una de las estructuras más antiguas del cerebro. Recibe sus principales aferencias de la corteza entorrinal y envía sus eferencias a otras áreas de los sistemas límbico y extralímbico. Desde el punto de vista funcional, el hipocampo y la corteza entorrinal representan un importante centro relacionado con la memoria .

El hipocampo está dividido en dos regiones: el giro dentado (GD) y el



**Fig. 4. Sección transversa del hipocampo, giro dentado, fisura coroidea y asta inferior del ventrículo lateral.** El giro dentado y CA están pintados en rojo. Tomada de Kiernan, J. A. (2012). *Anatomy of the temporal lobe. Epilepsy research and treatment 2012: 176157*, bajo licencia CC BY-SA 4.0, modificada de Edinger 1899.

cuerno de Ammón (CA) (Ramón y Cajal 1968). El giro dentado tienen una forma de V. El cuerno de Ammón es una estructura curvada, que forma una U insertada en el giro dentado. La porción interior del giro dentado se conoce como hilio. Las tinciones de Golgi y Nissl revelan que tanto el GD como el CA están estructurados en capas o estratos. (Fig. 4. Sección transversa del hipocampo). De dentro a fuera, los estratos del



**Fig. 5. Corte de la fascia dentada (giro dentado) en un conejo de un mes.** A: capa molecular. B: capa granulosa. C: capa de células polimorfas. D: capa molecular del asta de Amón. *Licenciado como Dominio Público. Santiago Ramón y Cajal. Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertebretes, Vols. 1 and 2. A. Maloine. Paris. 1911*

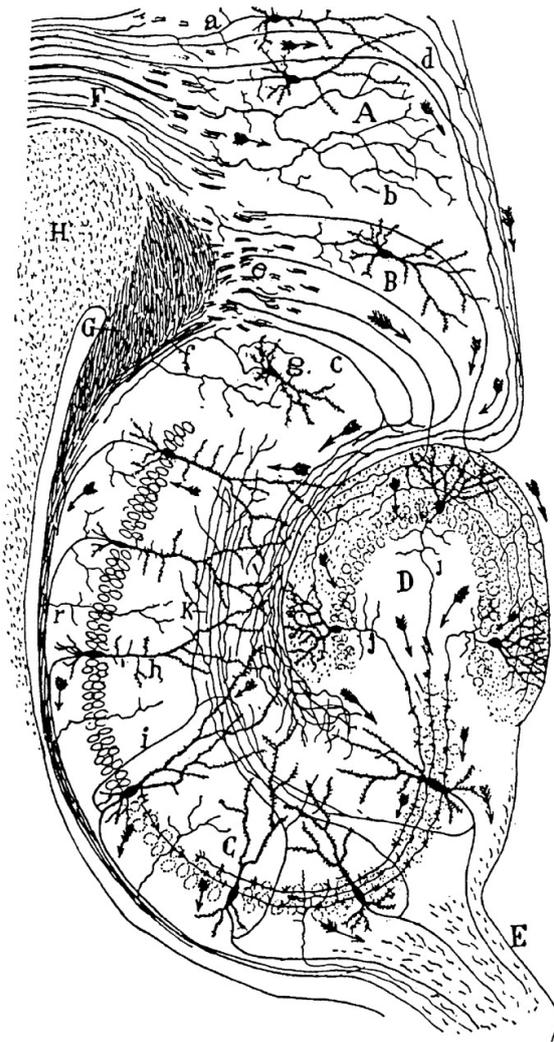
GD son: la capa polimórfica, el estrato granuloso y el estrato molecular. La capa polimórfica está localizada en los límites del hilio. De dentro a fuera los estratos del CA son: el estrato molecular, el estrato *lacunosum*, el estrato *radiatum*, el estrato *lucidum*, el estrato piramidal, el estrato *oriens* y el *alveus*. Los estratos principales del GD y el CA son la capa granulosa y la capa piramidal, respectivamente. Estas densas capas contienen los cuerpos celulares de las células granulosas y

piramidales. Las capas polimórficas del GD y los estratos oriens y radiatum del CA contienen varios tipos de interneuronas, células bipolares, células de cesta y células musgosas (Taupin 2007). (Fig. 5. Corte de la fascia dentada en un conejo de un mes).

### **3.1.2.1.1. El giro dentado**

La capa de células granulosas o *estrato granuloso* es el principal estrato del giro dentado; contiene los cuerpos celulares de las células granulosas (Amaral, Scharfman et al. 2007).

El estrato molecular contiene las dendritas proximales de las células granulosas. Los axones de las células granulosas, las fibras musgosas (FM), se proyectan hacia las células piramidales de la región CA3, donde establecen contacto con prolongaciones



**Fig. 6. Estructura y conexiones del Asta de Amón.** A: *ganglion de la pointe occipitale* (corteza entorrinal). B: *subiculum*. C: *cuerno de Amón*. D.: fascia dentada (*hilus del giro dentado*). E: fimbria. F: cíngulo. G. *faisseaue angulaire ou temporo-ammonique croisé* (fascículo cruzado, desde el córtex parahipocampal contralateral, a través de la comisura hipocampal). H: cuerpo caloso. K: colaterales de Schaffer. a: axones entrando en el cíngulo. b: fibras del cíngulo terminales, acabando en la corteza parahipocampal. c: fibras directas o perforantes desde G. d: fibras perforantes desde el cíngulo. e: capa de fibras superior desde G. f: fibras del *alveus*. g: células del subiculum. h: célula piramidal. i: colateral de Schaffer. j: origen de las fibras musgosas (sólo CA 2-4). r: colaterales de las *fibras del alveus*. Licenciado como Dominio Público. Santiago Ramón y Cajal. *Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertebretes, Vols. 1 and 2.* A. Maloine. Paris. 1911

dendríticas de dichas células, en una región denominada *stratum lucidum*. Las secciones proximales de las fibras musgosas se disponen a lo largo de la capa polimórfica de la región CA3.

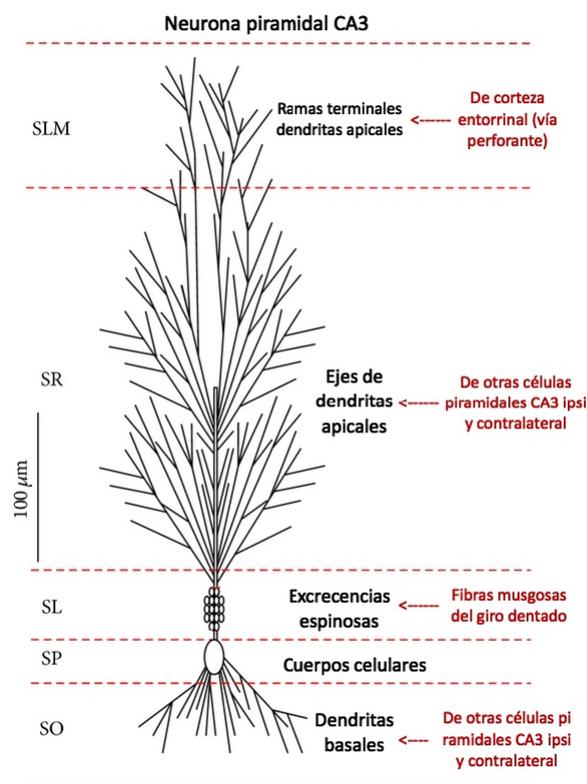
Desde un punto de vista histológico las sinapsis entre las células piramidales CA3 y las FM se caracterizan por su gran tamaño, hasta 10  $\mu\text{m}$  de diámetro, su alta densidad sináptica y compleja morfología, con las espinas dendríticas invaginándose en los botones sinápticos. Desde el punto de vista bioquímico, las sinapsis son ricas en dinorfinas y zinc. También contienen otros péptidos y proteínas, como encefalinas y factores tróficos. Las células granulosas son glutaminérgicas excitadoras. Tanto los opioides como el zinc parecen jugar un papel importante en la transmisión sináptica. El zinc se encuentra fundamentalmente unido a proteínas en las células granulosas y fibras musgosas, aunque la naturaleza de estas uniones y su distribución no ha sido

claramente establecida. Igualmente, se ha identificado inmunorreactividad GABA en las sinapsis.

### 3.1.2.1.2. El cuerno de Amón

La capa de células piramidales o estrato piramidal es la capa principal de la región del cuerno de Amón, y contiene los cuerpos celulares de las células piramidales. En 1934 Lorente de No dividió la región del asta de Amón en cuatro subregiones, basándose en las diferencias de tamaño y densidad con la tinción de Golgi: CA, CA2, CA3 y CA4 (Lorente de No 1934). La región CA1 está junto al subiculum. La CA3 lo está junto a la fimbria-fórnix y el plexo coroideo. La región CA2 forma el límite entre las áreas CA1 y CA3, y la CA4 se localiza en el hilio del giro dentado. Otras tinciones histológicas, como el violeta de cresilo son útiles para delimitar las distintas áreas, a excepción del límite CA2/CA3. La fisura hipocampal es una división libre de células que separa la región del GD de la región CA1. (Fig. 6. Estructuras y conexiones del Asta de Amón).

Los cuerpos de las células piramidales tienen una forma triangular. Aquellos que se localizan en la región CA2 y CA3 son de mayor tamaño que los localizados en CA1. El *stratum oriens* contiene las dendritas basales de las células piramidales. El estrato molecular contiene las dendritas apicales de las células piramidales. Los axones de las células granulosas o fibras musgosas se proyectan hacia la región CA3 y establecen conexiones sinápticas con las células piramidales de la región CA3 en el *estratus*



**Fig. 7. Estructura y conexiones de una célula piramidal CA3.** SO: stratum oriens. SP: stratum pyramidale. SL: stratum lucidum. SR: stratum radiatum. SLM: stratum lacunosum moleculare. Modificado de Ojo, B., et al. (2013). "Age-Induced Loss of Mossy Fibre Synapses on CA3 Thorns in the CA3 Stratum Lucidum." *Neurosci J* 2013: 839535, bajo licencia CC BY-SA 4.0

*lucidum*. Este estrato se caracteriza por las denominadas excrecencias espinosas, que se corresponden con los componentes postsinápticos de las sinapsis entre las fibras musgosas y las dendritas apicales de las células piramidales de CA3. Los axones de las células piramidales ingresan en una capa compacta de fibras subependimarias conocida como *alveus* (Nieuwenhuys, Voogd et al. 2009). (Fig. 7. Estructura y conexiones de una célula piramidal CA3).

De acuerdo a Lorente de No, la región CA2 se corresponde con la zona del cuerno de Amón que no muestra este patrón de excrecencias espinosas en el *stratus lucidum*, en la transición hacia CA1 (Lorente de No 1934). Estudios de expresión génica de las subregiones del CA, han demostrado la existencia de esta región cuya descripción inicial se basó en estudios histológicos (Lein, Callaway et al. 2005). Para otros autores CA2 es una pequeña zona de transición entre CA1 y CA3 sin entidad real.

### ***3.1.2.2. El desarrollo del hipocampo***

En el proceso de desarrollo del hipocampo y de sus circuitos neuronales pueden describirse tres etapas:

- Formación de neuronas
- Migración de neuronas
- Formación de sinapsis y circuitos neuronales.

#### ***3.1.2.2.1. Formación de neuronas en el desarrollo del hipocampo***

Se ha demostrado en roedores y primates que la mayoría de las neuronas de la corteza entorrinal, el *subiculum*, y el CA se forman antes del nacimiento. En roedores, algunas neuronas continúan formándose en los últimos días de la gestación, pero no existe evidencia de su formación tras el parto. En primates, todas las neuronas se forman en la primera mitad del embarazo. Sólo existe una región del hipocampo, el giro dentado, donde tiene lugar la formación de neuronas tras el nacimiento. La mayor diferencia entre roedores y primates es que en los primeros la mayor parte de la formación de células granulosas (85%) ocurre tras el nacimiento, mientras que un número similar de células granulosas se forma *prenatalmente* en los primates. En los roedores, el proceso

de formación de las células granulosas dura tres semanas, mientras que en el mono se detectan células granulosas de nueva formación a lo largo del primer mes de vida (Khalaf-Nazzal and Francis 2013) .

En el hipocampo humano, la capa de células piramidales se identifica a partir de las 15 semana de gestación. Durante las semanas 23-25, el estrato de células piramidales del CA, del subiculum y de la corteza entorrinal son similares a los observados en el adulto. La capa de células granulosas del giro dentado comienza también a identificarse en la semana 13-14, pero a diferencia de la capa piramidal del CA, continúa creciendo hasta después del nacimiento. En consecuencia, la formación de neuronas en el hipocampo humano parece que tiene lugar en un periodo de tiempo reducido, con la excepción de las células granulosas del GD. Las últimas neuronas piramidales del CA, subiculum y corteza entorrinal se forman entre las semanas 20 y 24 de la gestación, pero la principal etapa de formación de neuronas ha cesado alrededor de la 15 semana de gestación. De este modo, mientras que las células piramidales se han formado en la primera mitad del embarazo, la formación de células granulosas tiene lugar mayoritariamente antes de la 34-36 semana de gestación. Aunque existe una formación limitada de células granulosas en el GD durante el periodo postnatal, el número de células que se forman en este periodo es relativamente bajo en comparación al número total de neuronas. De forma similar, no existe una muerte celular significativa durante el periodo perinatal, ni en humanos ni en monos. Esto sugiere que la formación de conexiones neuronales en primates no va acompañada de muerte celular, y que la mayoría de las neuronas que se forman sobreviven (Isaacson and Pribram 1975).

#### ***3.1.2.2. Migración celular en el desarrollo del hipocampo***

Estudios experimentales en roedores y primates han mostrado que las neuronas tienen su origen en la zona ventricular subyacente al hipocampo, y que sufren un proceso de migración de dentro a fuera en un modelo similar al que ocurre en el neocortex. La excepción es de nuevo el GD, donde la capa de células granulosas se forma en un modelo inverso, de fuera a dentro. El GD recibe neuronas desde la zona ventricular y desde la zona proliferativa del hilio (Andersen 2007) .

Los datos actuales también sugieren que la migración celular en el hipocampo humano termina de forma prenatal en el CA, el *subiculum* y la corteza entorrinal. La diferenciación en regiones del CA tiene lugar tan pronto como ha finalizado el periodo de migración. En el GD la migración de células granulosas dura hasta aproximadamente el primer año de vida, a diferencia de lo que ocurre en roedores y primates, lo que parece ser una característica exclusiva humana. Un gran número de células granulosas (aproximadamente el 30%) permanecen en la zona subgranulosa durante un periodo de tiempo superior al año, antes de trasladarse hasta su posición final y convertirse en neuronas maduras. Se trata de un periodo de tiempo muy largo considerando que la formación activa de células en la zona ventricular e intermedia acaba en la primera mitad de la gestación (Nelson and Collins 2008) .

### ***3.1.2.2.3. Formación de sinapsis y desarrollo de conexiones neuronales durante la formación del hipocampo***

Aunque el proceso es bien conocido en roedores, la información de que se dispone en humanos es escasa. Aún así, se acepta que las primeras fibras aferentes que llegan al hipocampo lo hacen de la corteza entorrinal y establecen sinapsis con las neuronas del CA de forma temprana durante el desarrollo fetal. Igualmente, los siguientes datos indirectos sugieren que las conexiones neuronales del circuito trisináptico ocurren también antes del nacimiento (Li, Mu et al. 2009):

1. Presencia de células granulosas maduras en el GD al nacimiento, con estructura de axones bien desarrollada.
2. Presencia de excrescencias espinosas entre fibras musgosas y células piramidales en el recién nacido.
3. Sinapsis asimétricas en el GD y en el *stratum lucidum* en el recién nacido.

De este modo, es razonable asumir que los niños nacidos a término disponen de las conexiones sinápticas necesarias para establecer trazas de memoria, aunque la maduración completa se cree que no ocurre antes de los 5 años tras el nacimiento en adultos. Se pueden distinguir cuatro periodos en estos cinco años, a partir de los cambios morfológicos que tienen lugar (Seress 2007):

1. Desde la semana 36 hasta el tercer mes de vida, cuando la formación celular se reduce al mínimo pero la migración neuronal continúa y las primeras puntas y espinas aparecen en las dendritas de las células musgosas del hilio.
2. Desde el tercer mes hasta el primer año, cuando cesa la migración neuronal y las primeras excrescencias espinosas similares a las del adulto surgen entre las fibras musgosas y las células piramidales de la subregión CA3, sugiriendo el inicio de un periodo de gran formación de sinapsis.
3. Desde el primer hasta el tercer año, cuando aparecen las células musgosas de apariencia adulta.
4. Desde el tercer hasta el quinto año de vida, cuando la mayoría de las neuronas en el CA y en el hilio tienen apariencia adulta.

Las diferencias existentes en el desarrollo entre el CA y el GD han permitido a algunos autores sugerir que el desarrollo del GD es responsable del guiado en el proceso de formación del hipocampo, hasta que adquiere las características del hipocampo maduro. Se sabe que la irradiación de las células granulosas en el nacimiento impide que el hipocampo adquiera sus funciones, del mismo modo que se ha establecido una gran reserva funcional en el GD, de tal modo que si permanecen un 50% de las células granulosas intactas, los efectos funcionales de una lesión a dicho nivel no son detectables (Baver and Altman 1975).

Durante el proceso de maduración las células granulosas expresan transitoriamente un fenotipo GABAérgico. Este fenotipo, que da lugar a una actividad de despolarización en las células piramidales de CA3, determina un efecto trófico durante el desarrollo, particularmente en la sinaptogénesis y maduración de las células piramidales CA3. El efecto excitatorio del GABA se convierte en inhibitorio conforme las células piramidales de CA3 maduran, en un proceso que se ha sugerido esté condicionado por los niveles de Cl<sup>-</sup> en las células nerviosas. El fenotipo GABAérgico permanecerá en las interneuronas del hilio y CA3 (Taupin 2007) .

De forma concomitante al establecimiento del efecto inhibitorio GABAérgico en las células granulosas conforme se produce su maduración, tiene lugar igualmente una

desregulación a la baja en el fenotipo GABAérgico y el desarrollo de un fenotipo glutamatérgico en las fibras musgosas. Esta plasticidad en el fenotipo de las células granulosas parece que contribuye no sólo al desarrollo cerebral, sino que podría tener un efecto protector en el desarrollo de crisis durante la juventud.

### ***3.1.2.3. Neurogénesis en el adulto y células madre neurales***

Las células madre multipotenciales son células que tienen la capacidad de dividirse y diferenciarse en diversos tipos de células especializadas y de autorrenovarse para producir más células madre. Estas células madre se encuentran en los tejidos fetales y del adulto. En el feto contribuyen al desarrollo de los tejidos, y en el adulto a la homeostasis de los mismos y a su regeneración tras ser lesionados. En los mamíferos, la mayoría de las células del SNC se forman antes del nacimiento, con la excepción del GD, que continúa produciendo células granulosas incluso en la edad adulta en muchas especies (Altman and Das 1965), incluido el hombre (Gross 2000). Aunque el significado de la neurogénesis del adulto es desconocida, su magnitud y conservación taxonómica sugieren que este proceso debe ser fundamental para el funcionamiento del hipocampo normal.

La neurogénesis ocurre en el cerebro humano adulto fundamentalmente en dos regiones, la zona subventricular (ZSV) y el GD. La zona subventricular es la capa de células adyacente al epéndimo que se distribuye a lo largo del ventrículo, limitándolo, y es una reminiscencia de la zona ventricular embrionaria, lugar de origen de las células madre y progenitores neurales durante el desarrollo. En el adulto también existen en la ZSV células que proliferan (Eriksson, Perfilieva et al. 1998) y se ha demostrado que células similares a astrocitos cercanas a las paredes del ventrículo lateral del adulto adquieren características de células madre *in vitro* (Sanai, Tramontin et al. 2004). En la parte anterior de la ZSV las nuevas neuronas generadas migran hacia el bulbo olfatorio, donde dan lugar a interneuronas, neuronas granulosas y periglomerulares. En el GD, las neuronas originadas en la zona subgranulosa (ZSG) migran hacia la capa de células granulosas, donde se diferencia en neuronas y emiten proyecciones axonales hacia las células piramidales de la región CA3, estableciendo conexiones funcionales.

De las dos regiones, la zona ZSV es la que tiene una mayor cantidad de células progenitoras neurales, aunque su número es muy inferior en el primate con respecto a los roedores. La tasa de neurogénesis en el GD humano también es relativamente baja con respecto a los roedores (una 10 veces inferior), lo que podía estar en relación a la restricción de la neurogénesis en el cerebro del primate a las estructuras filogenéticamente más antiguas. La razón de que exista una disminución en la neurogénesis a lo largo de la evolución en vertebrados no está clara, pero parece que debió ser una ventaja adaptativa el que la población de neuronas permaneciera estable a lo largo de la vida.

El origen de las nuevas neuronas en el adulto no ha sido bien establecido. Para algunos autores las nuevas neuronas se forman a partir de células astrocitarias que expresan PGFA y nestina en la ZSV y el hipocampo. El origen de estas células gliales se desconoce, pero se ha sugerido que proceden de las células gliales radiales que tienen capacidad mitótica *in vivo* (Frederiksen and McKay 1988, Misson, Edwards et al. 1988), expresan nestina y conservan características de células neuroepiteliales (McKay 1989). Clásicamente se había considerado como una característica de las células madre su carácter indiferenciado o primitivo y la ausencia de expresión de marcadores propios de células más maduras o diferenciadas. Sin embargo, se ha demostrado que las células madre pueden expresar características bioquímicas o estructurales propias de células diferenciadas. Así sucede con las células madre de la piel que pueden expresar filamentos intermedios de queratina similares a los queratinocitos maduros (Coulombe, Kopan et al. 1989, Vasioukhin, Degenstein et al. 1999), o con las células madre hematopoyéticas que pueden expresar factores que se habían considerado restringidos a algunas líneas celulares (Fuchs and Segre 2000).

En 1992 Reynolds y Weiss fueron los primeros en aislar *in vitro*, procedente de tejido cerebral adulto, progenitores neurales y células madre que expresaban el marcador neuroepitelial y de célula madre nestina (Reynolds and Weiss 1992).

#### ***3.1.2.3.1. La regulación de la neurogénesis en el adulto***

La neurogénesis en el hipocampo adulto está regulada por una amplia variedad de estímulos. Las categorías más importantes incluyen la actividad física y varias

*agresiones cerebrales* como el ictus y las crisis. Se han implicado un buen número de factores de crecimiento en la inducción y en la mediación de la proliferación, como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF-2), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento IGF-1 y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Ihunwo, Tembo et al. 2016).

Hasta el momento, la función fisiológica de las nuevas neuronas en el hipocampo adulto no ha sido todavía resuelta, aunque varios estudios han sugerido que la neurogénesis en el hipocampo del adulto está relacionada con el aprendizaje y la memoria. Además una disminución en la neurogénesis se ha correlacionado con depresión mayor (Goncalves, Schafer et al. 2016).

Existe un número importante de fármacos que pueden inducir la neurogénesis, y entre ellos, diferentes clases de antidepresivos. De hecho, todos los antidepresivos conocidos y la terapia anticonvulsiva potencialmente estimulan la proliferación celular en el hipocampo. Se han sugerido diferentes mecanismos que explican la inducción de esta neurogénesis, y implican al BDNF como factor mediador, o una mayor expresión de IGF-1. Además, en estudios animales se ha demostrado que los antidepresivos atenúan los cambios morfológicos y estructurales del hipocampo, como las variaciones en el volumen hipocámpal o la remodelación de las dendritas de las neuronas piramidales CA3 tras la exposición al estrés (Serafini, Hayley et al. 2014).

#### ***3.1.2.4. Fisiología del hipocampo***

El hipocampo tiene un patrón característico de conectividad, *el circuito trisináptico*, que constituye la unidad funcional del hipocampo, organizado en bandas transversales o lamelas, a lo largo del eje septotemporal hipocámpal (Lopes da Silva and Arnolds 1978). Este patrón se repite en cada lamela, enlazadas entre sí mediante proyecciones laterales. La primera conexión del circuito trisináptico corresponde a la principal aferencia del hipocampo, las células piramidales de la capa II de la corteza entorrinal. Sus axones, las fibras perforantes, *corren* a lo largo del estrato molecular del GD y se proyectan hacia las células granulosas. Las células granulosas proyectan sus axones, las fibras musgosas, a las dendritas de las células piramidales de CA3, formando la segunda conexión del circuito. Las células piramidales de CA3 envían colaterales, las

colaterales de Schaeffer a lo largo del estrato radiado hasta las células piramidales de CA1 formando la tercera conexión del *circuito trisináptico*. Los axones de las células piramidales se disponen a lo largo del *alveus* hasta la fimbria/fórnix, la principal eferencia del hipocampo.

Más allá de esta organización, existen también múltiples conexiones en el hipocampo: los axones de las células piramidales de la capa III de la corteza entorrinal inervan también las neuronas piramidales de CA1 y CA3; las células piramidales de CA3 no sólo se proyectan en CA1, sino también hacia la corteza entorrinal y el *subiculum*, y envían proyecciones a otras neuronas de CA3. Las neuronas piramidales de CA1 también envían fibras al subiculum y corteza entorrinal. La única excepción parece estar constituida por las células granulosas del GD que se proyectan sólo a las células piramidales de CA3 (Tonegawa and McHugh 2008). (Fig. 8. Esquema simplificado de los circuitos del hipocampo).

Las principales aferencias hipocampales se resumen en la tabla 1.

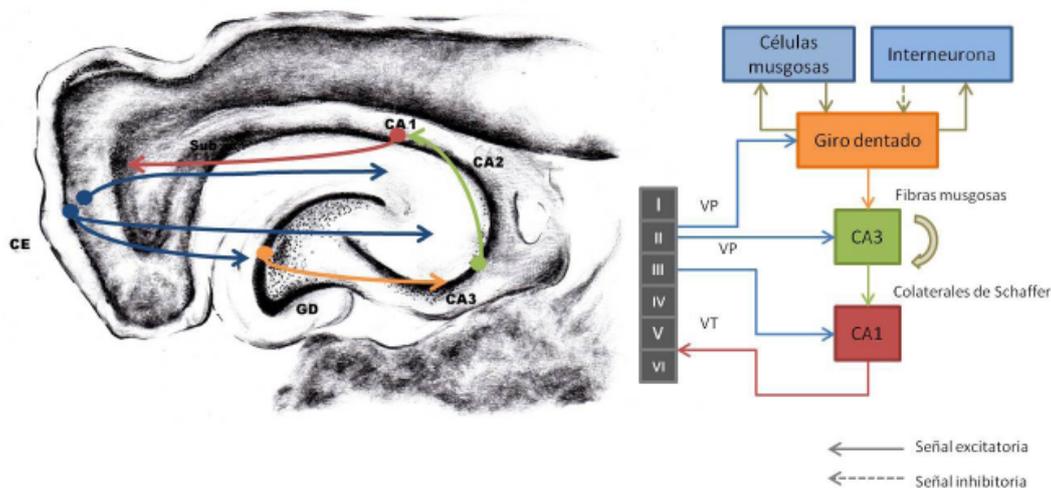
#### **3.1.2.4.1. Interneuronas hipocampales**

En el GD, las interneuronas, células musgosas y células en cesta, establecen con sus axones conexiones simétricas (sinapsis inhibitorias) con las células granulosas. Las aferencias de la corteza entorrinal se proyectan no sólo en las células granulosas sino también en las interneuronas de la capa molecular. Estas interneuronas envían sus axones a lo largo de la zona subgranulosa (Taupin 2007).

En el CA, las células en cesta se enlazan a las células piramidales también mediante conexiones simétricas, a excepción de las neuronas piramidales de la subregión CA4 .

Se han descrito dos circuitos básicos de inhibición (Kullmann 2011):

- Inhibición por prealimentación: las fibras musgosas inervan a las células piramidales de CA3, pero también lo hacen, de forma asimétrica o excitatoria con las interneuronas inhibitorias. La activación de estas interneuronas inhibitorias por las fibras musgosas conlleva una inhibición de las células piramidales que se conoce como inhibición por prealimentación.



**Fig. 8. Esquema simplificado de los circuitos del hipocampo.** El tradicional circuito trisináptico se muestra con las flechas de colores (desde la corteza entorrinal al giro dentado, del giro dentado a CA3-CA1 y desde allí, a la corteza entorrinal). La flecha azul representa las fibras perforante. La flecha naranja las fibras musgosas. La flecha verde, las colaterales de Schaffer. La flecha roja: las proyecciones de CA1 a la CE. Los axones de las neuronas de la capa II proyectan hacia el giro dentado a través de la vía perforante (VP). El giro dentado envía proyecciones a través de las fibras musgosas a CA3. Las neuronas piramidales de CA3 envían información a las neuronas de CA1 a través de las colaterales de Schaffer. CA3 recibe también información de la corteza entorrinal a través de la vía perforante, al igual que CA1 a través de la vía temporoamónica. Las células del GD envían también proyecciones a las células musgosas del hilus e interneuronas hilares, que envían proyecciones excitatorias e inhibitorias, respectivamente. Tomado de Olivares Hernández, JD. El hipocampo: neurogénesis y aprendizaje. Rev Med UV, Enero - Junio 2015

**Tabla 1. Principales aferencias del hipocampo**

Corteza entorrinal (capas II y III)	Se proyectan al Giro Dentado, donde establecen conexión con las células granulosas y las neuronas de CA1 y CA3
Hipotálamo	Se proyectan hacia las regiones del GD y CA2. Estas fibras entran en el hipocampo a través de la fimbria/fórnix
Núcleo septal mediano y núcleo de la banda diagonal de Broca	Se proyectan a todas las regiones del hipocampo, y principalmente al Giro Dentado y a CA3
Hipocampo contralateral	Son fibras comisurales que originándose en el hipocampo contralateral entran en el otro hemisferio a través del cuerpo calloso y al hipocampo a través de la fimbria/fórnix

- Inhibición por retroalimentación: las células en cesta que inervan las neuronas piramidales están inervadas a su vez por fibras comisurales y por proyecciones de las propias neuronas piramidales. Estas fibras comisurales y las proyecciones de las células piramidales establecen sinapsis asimétricas (criterio histológico de sinapsis excitatorias) con las células en cesta. De este modo la activación de las células en cesta está controlada por las propias células piramidales en una inhibición denominada por retroalimentación.

## **3.2. Epilepsia medial del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal**

---

### 3.2.1. Concepto

La epilepsia medial o mesial del lóbulo temporal es un *condición neurológica* que se caracteriza por crisis focales recurrentes, que se originan en una red neuronal localizada a lo largo de la cara medial del lóbulo temporal, incluyendo el hipocampo y la amígdala, y posiblemente algunas de las estructuras corticales adyacentes tales como la corteza entorrinal, perirrinal y parahipocampal (Baulac 2015).

Se han propuesto diversas clasificaciones de la epilepsia del lóbulo temporal. Así por ejemplo, de acuerdo al origen de las crisis, Wieser dividió las epilepsias del lóbulo temporal en epilepsias operculares, temporales polares, laterales y basales o límbicas (Wieser 1983). Más éxito, por su utilidad práctica, ha tenido la distinción entre epilepsia medio-basal y neo-cortical lateral (Theodore 2004).

La *esclerosis hipocampal* (EH) es la lesión que se encuentra con más frecuencia en las series quirúrgicas de epilepsia y puede detectarse fácilmente por resonancia magnética cerebral (MRI) como esclerosis temporal mesial (Tatum 2012). La esclerosis del hipocampo progresa con el tiempo como consecuencia, y al mismo tiempo causa, de las crisis epilépticas (Theodore, Bhatia et al. 1999).

Aunque hablamos de esclerosis del hipocampo, con este concepto englobamos una combinación de atrofia y astrogliosis de la amígdala, del hipocampo, del giro

parahipocampal y de la corteza entorrina (Thom, Martinian et al. 2009). Si se produce una afectación aislada de estas estructuras, la MRI puede ser normal, lo que ocurre en el 30-40% de los casos (de Lanerolle, Kim et al. 2003). Existen otras causas menos frecuentes de epilepsia temporal como los gliomas, los cavernomas, o las lesiones traumáticas o infecciosas, que suponen aproximadamente entre el 5 y 30% de los casos (Tellez-Zenteno and Ladino 2013).

Desde esta perspectiva, la ETM-EH no debe ser considerada como un síndrome electroclínico en sentido estricto, sino más bien como un subtipo dentro de un concepto más general, el de la epilepsia del lóbulo temporal mesial.

En el año 2002 tuvo lugar en Estambul una reunión para tratar específicamente sobre si la ETM-EH debía ser considerada como un síndrome. A pesar de que la mayoría de los epileptólogos podían reconocer fácilmente la ETM-EH cuando se les presentaba, no fueron capaces de determinar aquellas características únicas que permitirían esta consideración, concluyendo que probablemente bajo la denominación de ETM-EH se incluían varios síndromes (Wieser 2004).

Por su parte, la *Comisión de la ILAE para la Terminología y Clasificación de las Crisis y de la Epilepsia*, clasificó la ETM-EH, en lugar de cómo un síndrome (término que se reserva para un *complejo* de características clínicas, signos y síntomas que juntos definen un *desorden* clínico distintivo y reconocible, a menudo con una fuerte carga genética), como una *constelación*, esto es, una entidad, que si bien no es exactamente un síndrome electroclínico, puede ser reconocida en base a sus características clínicas y lesionales, con grandes implicaciones para el tratamiento, especialmente en lo referente a la cirugía (Berg, Berkovic et al. 2010).

Dejando a un lado la controversia sobre si la ETM-EH constituye realmente un síndrome clínico, vamos a describir a continuación las características clínicas, electrofisiológicas, de imagen y neuropsicológicas que definen la entidad.

---

### 3.2.2. Características clínicas

Las características clínicas de la ETM-EH están bien definidas y son reproducibles en la mayoría de los pacientes. Son frecuentes las convulsiones febriles, la meningitis o encefalitis, el traumatismo craneoencefálico, la asfixia perinatal y la historia familiar de epilepsia (Cendes 2004). Las crisis febriles aparecen con frecuencia, describiéndose en la literatura desde un 1/3 hasta los 2/3 de los pacientes (French, Williamson et al. 1993, Berg 2008). La relación entre las crisis febriles de la infancia y la aparición de ETM-EH permanece controvertida. Se ha sugerido que la predisposición genética o un antecedente de hipoxia perinatal producen una lesión hipocampal que favorece la aparición de crisis febriles en la infancia como marcador temprano de la ETM-EH en el adulto (Tellez-Zenteno and Ladino 2013). Las crisis febriles, cuando son prolongadas, pueden inducir edema en el hipocampo que progresa hasta EH (Scott, King et al. 2003). Además, datos epidemiológicos señalan que el riesgo de desarrollar epilepsia es 10 veces mayor entre aquellos que sufren crisis febriles en comparación a la población general (Neligan, Hauser et al. 2012).

En muchos casos, los pacientes tienen periodos libres de crisis a lo largo de los años (*luna de miel*), y reinician las crisis cuando son adultos. Lo más frecuente, es que el paciente presente la primera crisis no febril, que normalmente es una crisis parcial compleja, al final de la primera o segunda década de la vida (Tatum 2012).

La semiología es la herramienta más importante para el diagnóstico de epilepsia. Dos son las características fundamentales en la ETM-EH: el aura abdominal y los automatismos motores (Lüders 2008).

Las auras aparecen en más del 80% de los pacientes, y cuando las crisis aparecen en edades tempranas, con frecuencia lo hacen de forma independiente (Villanueva and Serratos 2005). Las auras abdominales se caracterizan por una sensación de náusea o *discomfort* en el área abdominal (Lüders 2008). Cuando el aura abdominal se sigue de automatismos motores tiene un excelente valor localizador de la región temporal mesial como origen de las crisis. Se han descrito otras auras como la sensación de

miedo, las alucinaciones olfatorias, auditivas y gustativas, alteraciones visuales visuales y vestibulares, y fenómenos de *dèjà vu* (French, Williamson et al. 1993).

Los automatismos motores se definen como movimientos estereotipados, como mascar (tal y como se ve en los automatismos orales) o repetitivos, o aparentemente dirigidos a un propósito, como sucede con muchos de los automatismos manuales (tocarse botones de la camisa, por ejemplo) (Landazuri 2014). Los automatismos complejos, tales como correr o pedalear, pueden ser debidos a una propagación frontal. La vocalización con palabras identificables, ya sea espontánea o inducida, sugiere un foco no dominante. Una asociación típica consiste en automatismos manuales ipsilaterales y una postura distónica contralateral (Baulac 2015). La desviación temprana de la cabeza es a menudo ipsilateral con el foco de las crisis, mientras que la desviación forzada tardía de la cabeza y de los ojos, consecuencia de la generalización secundaria, es a menudo contralateral (Loddenkemper and Kotagal 2005). Otros signos *localizadores* se describen en la tabla 2.

También tienen importancia clínica los signos que ocurren en el periodo postictal:

- La disfasia postictal es un signo lateralizador muy útil que orienta a un foco en el lóbulo temporal dominante, aunque el cese motor del lenguaje al inicio de una crisis no es un hallazgo exclusivo del lóbulo temporal dominante y puede verse también en la epilepsia rolándica y en las crisis originadas en el área motora suplementaria (So 2006).
- La debilidad tras la crisis sugiere un foco en la corteza motora contralateral.
- El frotamiento de la nariz y la tos postictal son manifestaciones indirectas de la actividad para simpática. La mano utilizada en el frotamiento de la nariz es ipsilateral al foco en el 92% de los pacientes (Hirsch, Lain et al. 1998).

Otro aspecto a tener en cuenta es el escenario global en el que tiene lugar la crisis epiléptica, con un desarrollo gradual en 1-2 minutos como media, y una duración de unos 2 a 10 minutos.

Signo lateralizador	Frecuencia	Valor lateralizador	Zona sintomatogénica
<b>Aura</b>			
Aura unilateral sensorial	6.1% de los pacientes con epilepsia	89% contralateral	Áreas de Brodmann 1, 2, y 3, y zonas adyacentes
<b>Motor</b>			
Signo del 4	17.7% TLE	89% contralateral	CMS o áreas prefrontales
Postura distónica unilateral	43.9% TLE	100% contralateral	Ganglios basales
Automatismos y conciencia preservada	5.7% TLE 0.3% de los pacientes	100% no dominante	Desconocido
Escupir durante las crisis	video-EEG	75% no dominante	Central autonómico
Vómito ictal	2% de los pacientes video-EEG	81% no dominante	Lóbulo temporal y circuito de Papez
Parpadeo unilateral ictal	1.5% de los pacientes video-EEG	83% ipsilateral	Desconocido
<b>Lenguaje</b>			
Vocalización ictal	34.2% de los pacientes video-EEG	83% no dominante	Afectación de áreas no relacionadas con el lenguaje
Disfasia y afasia ictal	34.2% de los pacientes video-EEG	100% dominante	Afectación de áreas del lenguaje
<b>Características post-ictales</b>			
Paresia postictal	0.6% de los pacientes video-EEG	93% contralateral	Inhibición de las áreas de Brodmann 4 and 6
Sonarse la nariz tras la crisis	53.2% de los pacientes video-EEG	92% ipsilateral	Desconocido

**Tabla 2. Signos localizadores de epilepsia.** Modificada de (Loddenkemper and Kotagal 2005)

En cualquier caso, en la historia clínica deben recogerse también otras características de importancia, como el número y tipo de anticomiciales utilizados, las alteraciones psiquiátricas si existen, así como la afectación clínica de funciones neuropsicológicas, especialmente en lo referido a la memoria y el lenguaje.

---

### 3.2.3. Neurofisiología

Aunque los EEGs realizados de rutina a los pacientes con ETM-HS a menudo son normales, un registro prolongado suele revelar anomalías hasta en un 96% de los casos (Williamson, French et al. 1993).

Existen varias anomalías interictales en el EEG que nos hacen sospechar ETM-HS (Tellez-Zenteno and Ladino 2013):

- La anormalidad interictal más descrita en pacientes con epilepsia mesial son las puntas u ondas agudas temporales anteriores, con un voltaje máximo en T3-F7/T4-F8 y que están presentes en el 94% de los pacientes (Williamson, French et al. 1993). La actividad bilateral independiente ocurre en el 42% de los pacientes y predomina en el lado del origen de las crisis en la mitad de ellos (Williamson, French et al. 1993). Lo más probable es que estas ondas agudas no tengan su origen en el hipocampo, sino que representen activación del tejido parahipocampal y el lóbulo temporal, por lo que incluso su abundancia se ha relacionado con un origen no mesial de las crisis (Lüders 2008).
- La actividad delta arrítmica se puede encontrar hasta en el 66% de pacientes con ELT, con un valor lateralizador similar al que poseen las puntas temporales. Si es intermitente es un hallazgo aún más específico de la implicación de estructuras mesiales, con una asociación a epilepsia en el 80% de los casos (Koutroumanidis, Martin-Miguel et al. 2004).

El registro del EEG ictal es el principal componente de la evaluación prequirúrgica. La utilidad del video-EEG puede resumirse en (Pascual 2007):

1. Es útil en el diagnóstico diferencial de la crisis epiléptica. Las grabaciones del video-EEG han demostrado que en un 20% 30% de los pacientes la crisis no eran de origen epiléptico.
2. Permite clasificar y caracterizar los tipos de crisis.

3. Cuantifica las crisis y los factores desencadenantes, ayudando a completar la información obtenida de los EEGs de superficie.
4. Permite identificar crisis que pasan desapercibidas para el paciente y la familia.
5. Proporciona información útil para la cirugía.

Se han descritos numerosos patrones de inicio de las crisis, siendo el más común el cese de las descargas interictales (35.2%). El patrón ictal más común es la actividad ipsilateral de ritmo theta-delta (85.2%), que ocurre a los 13.4 segundos de media del inicio de las crisis (Dericioglu and Saygi 2008). Sin embargo, en un 13% de los pacientes los hallazgos del video-EEG son contralaterales al inicio de las crisis, como con posterioridad se puede demostrar tras la realización de estudios invasivos y la subsiguiente curación del paciente tras la cirugía (Baulac 2015).

El uso de electrodos adicionales puede ayudar a mejorar la localización de las descargas. En muchas unidades de epilepsia se han utilizado de forma tradicional los electrodos esfenoideos, que se implantan con anestesia local en el espacio subcutáneo por delante del trago y en dirección al foramen oval. Se han obtenido similares resultados y con menores molestias para el paciente con el uso de electrodos temporales anteriores, cigomáticos, mandibulares y en mejilla (Tellez-Zenteno and Ladino 2013).

En algunos pacientes los cambios ictales son inespecíficos y se recurre al uso de *estudios invasivos*: electrodos profundos, tiras o rejillas de electrodos subdurales, electrodos epidurales y electrodos de foramen oval (Diehl and Luders 2000):

- Los electrodos profundos se utilizan fundamentalmente para la lateralización del foco de epilepsia cuando el EEG de superficie muestra actividad irritativa bilateral. Generalmente se localizan en la amígdala y en la cabeza del hipocampo de forma bilateral. También pueden utilizarse para diferenciar entre epilepsia mesial y lateral, o epilepsia orbitofrontal y de origen cingular.

- Las tiras subdurales suelen utilizarse cuando se sospecha una epilepsia neocortical y rara vez se colocan de forma bilateral. Pese a sus limitaciones diagnósticas, tienen como ventaja frente a los electrodos profundos su menor tasa de hemorragia, su más sencilla implantación (sin estereotaxia) y la mayor cobertura de superficie cerebral.
- Los electrodos epidurales sólo se suelen utilizar en aquellos casos en los que se prefiere evitar el riesgo quirúrgico (por ejemplo por una menor probabilidad de hallazgos que conduzcan a la cirugía).
- Los electrodos de foramen oval pueden ayudar a lateralizar el origen de las crisis en pacientes en los que haya fallado el EEG de superficie hasta en un 60% de los casos (Velasco, Sakamoto et al. 2006), con escasa comorbilidad (Pastor, Sola et al. 2008).

---

#### 3.2.4. Neuroimagen

La RM es una exploración de importancia capital en el estudio de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos y sospecha de esclerosis mesial. Junto a su interés diagnóstico tiene un indudable valor pronóstico,

La modalidad de imagen más utilizada es la *RM convencional*. En ella, los protocolos deben orientarse al estudio de las estructuras del lóbulo temporal. Con un estudio de *RM estándar* sólo se detectan anomalías entre un 7-21% de los pacientes con epilepsia temporal (McBride, Bronstein et al. 1998). Con protocolos específicos la sensibilidad y especificidad para detectar anomalías en el hipocampo y la amígdala aumentan al 93 y 83%, respectivamente (Lee, Gao et al. 1998).

Los hallazgos de la RM que con más frecuencia se asocian a EH son la disminución del volumen del hipocampo, secundario a la pérdida neuronal (Lee, Gao et al. 1998), y el incremento de señal en T2, que refleja gliosis en dicha área (Camacho and Castillo 2007). La valoración visual de la asimetría de volumen entre ambos hipocampos tiene una sensibilidad del 86% y una especificidad del 83%, y ha mostrado ser ligeramente superior a la volumetría cuantitativa (Cheon, Chang et al. 1998). El incremento de señal

en T2 tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 74% en el diagnóstico de la EH(Lee, Gao et al. 1998). No obstante, las alteraciones estructurales a menudo no están restringidas al hipocampo, y de forma individual, pueden afectar a la amígdala ipsilateral, la corteza temporal, la sustancia blanca temporal (puede aparecer poco diferenciada), el fórnix, los cuerpos mamilares, la ínsula, el tálamo o la corteza frontobasal (Chabardes, Kahane et al. 2005).

En la *espectroscopia de RM* es típico encontrar una disminución del pico de N-acetil-aspartato (NAA) en el hipocampo afecto. La disminución del pico de NAA o de la ratio NAA/colina o NAA/creatinina con respecto al hipocampo contralateral identifica al hipocampo afecto en el 45-100% de los casos. Esta amplitud en el rango probablemente esté determinada por la selección de la localización del *voxel* (Camacho and Castillo 2007)

El SPECT ictal utiliza trazadores radiactivos para determinar la zona de inicio ictal y de más intensa propagación de las crisis. Constituye una oportunidad única para observar la perfusión cerebral durante una crisis. No obstante, en la esclerosis mesial no parece que ayude en la planificación quirúrgica, o en todo caso, muestra información redundante (Velasco, Wichert-Ana et al. 2011). En aquellos pacientes en los que existe discordancia entra la información aportada por la RM y el EEG, el SPECT no tiene valor predictivo sobre el resultado (Castro, Serpa et al. 2008). En cualquier caso, el patrón de perfusión está muy condicionado por el retraso entre el inicio de la crisis y la inyección del trazador (Duncan 1997). El SPECT ictal y la sustracción con la situación basal del paciente parece tener más utilidad en la epilepsia extratemporal donde puede condicionar la colocación de electrodos o la resección quirúrgica (Cascino, Buchhalter et al. 2004).

La PET es una técnica útil en el estudio prequirúrgico, especialmente en aquellos pacientes en los que la RM es normal o no muestra hallazgos significativos (Cendes, Theodore et al. 2016). En la esclerosis mesial muestra un patrón típico de hipometabolismo anteromesial, ipsilateral al hipocampo afectado, o bilateral pero de mayor tamaño en el lado de la esclerosis mesial (Baulac 2015). Aunque se ha producido una amplia variedad de radioligandos, el más usado continúa siendo es el 18-

fluorodesoxiglucosa. En una revisión sistemática de la literatura, al menos dos estudios han demostrado resultados similares tras la cirugía en pacientes con RM normal pero hallazgos de hipometabolismo focal en la PET (Jones and Cascino 2016).

---

### 3.2.5. Evaluación neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica contribuye a la identificación (localización y lateralización) de las áreas de daño cerebral que pueden correlacionarse con el inicio de las crisis, permite la lateralización del lenguaje y mide la función cognitiva antes y tras la cirugía, realizando una predicción sobre el posible deterioro que la cirugía podría causar (Tellez-Zenteno and Ladino 2013). El estudio neuropsicológico prequirúrgico es muy variable dependiendo del centro (Vogt, Aikia et al. 2017). La forma más frecuente de afectación cognitiva es la alteración de la *memoria episódica* (afectación de la consolidación a largo plazo o de la recuperación de información de adquisición reciente). La afectación de la memoria semántica es menos frecuente. La afectación de la *memoria procedimental* depende del hemisferio dominante para el lenguaje y del hemisferio afectado. Los pacientes con EMT-EH dominante presentan afectación en la memoria verbal, mientras que los pacientes con ELT no dominante presentan mayor afectación en la memoria visoespacial (Wieser 2004).

El test del aminobarbital intracarotideo fue introducido en la evaluación preoperatoria de la cirugía de la epilepsia a principios de los años 60 del siglo pasado. Tradicionalmente, se ha considerado que el test proporciona información sobre la lateralización del lenguaje y la localización del foco epileptogénico, predice un posible déficit de memoria y aporta información sobre el pronóstico de control de las crisis tras la cirugía. Sin embargo, sólo ha mostrado ser robusto en la lateralización del lenguaje. Los riesgos y costes que conlleva han determinado su sustitución por otros procedimientos menos invasivos que aportan información similar (Baxendale, Thompson et al. 2008).

---

### 3.2.6. Historia natural de la epilepsia mesial con esclerosis del hipocampo. Genética y fisiopatología

El conocimiento de la historia natural de la ETM-EH es de relevancia por dos razones fundamentales. En primer lugar, porque condiciona el tratamiento: un tratamiento no es adecuado si el balance beneficio/riesgo del mismo es inferior a la propia historia natural de la enfermedad. En segundo lugar, por lo que puede aportar sobre el conocimiento de la enfermedad, y especialmente, de su fisiopatología. En cualquier caso, la información de la que disponemos procede de las series quirúrgicas, lo que limita el conocimiento en las fases iniciales de la enfermedad y, al englobar probablemente a aquellos pacientes de peor evolución, genera interrogantes sobre la historia natural de la enfermedad.

Las series quirúrgicas pueden dar un retrato del paciente típico con ETM-EH. La edad media de este paciente está en torno a los 30 años, han fracasado numerosos fármacos antiepilépticos, aproximadamente un tercio tienen historia previa de crisis febriles y dos tercios una imagen de RM que muestra atrofia hipocampal y/o aumento de señal en T2. En el momento de la cirugía, han tenido epilepsia durante en torno a 20 años (Berg 2008). Las razones que determinan el retraso en el diagnóstico de la resistencia a fármacos y en el empleo de la cirugía son diversas, pero es razonable pensar que influye el propio curso de la enfermedad (Engel 1994). Clásicamente los pacientes con EMT-HS tienen un periodo de latencia entre el factor desencadenante de las crisis y el inicio de la epilepsia, aunque en otros muchos pacientes no es identificable el factor desencadenante y los hay que, tras que este ocurra, desarrollan crisis sin periodo silente (Baulac 2015). En cualquier caso, siguiendo con el retrato típico, las crisis febriles suelen acontecer durante la infancia y, en este periodo, son frecuentes las auras. Las crisis pueden desaparecer u ocurrir sólo de una forma muy esporádica, durante la adolescencia o la edad adulta, en un periodo de menor expresión clínica que hemos denominado como *silente* o *latente*. Este periodo, que puede ocurrir en una cuarta parte de los pacientes (French, Williamson et al. 1993), puede deberse a que espontáneamente las crisis son raras o al efecto de los fármacos anticomiciales. Tras el

*periodo silente*, que puede durar de media unos 9 años, reaparecen las crisis que se convierten en intratables (Berg, Langfitt et al. 2003).

Aún así, es difícil dar respuesta a la pregunta sobre cuándo una epilepsia se convierte en intratable. Estudios observacionales de cohortes de pacientes con epilepsia diagnosticada en edad adulta (Kwan and Brodie 2000, Mohanraj and Brodie 2006) y en niños (Arts, Brouwer et al. 2004) sugieren que una vez que han fallado dos ensayos de tratamiento con fármacos apropiados, la probabilidad de conseguir que el paciente quede sin crisis con nuevos ensayos de fármacos es muy modesta. Aunque algunos estudios han señalado que estos pacientes podrían beneficiarse de cambios de medicación, estos estudios son retrospectivos y de prevalencia; al no tomar en cuenta las razones del fallo del control previo, parece razonable deducir que el uso de los anticomiciales no fue adecuado (Callaghan, Anand et al. 2007, Luciano and Shorvon 2007). Un estudio prospectivo en niños, ya mencionado, ha documentado que, aunque tras el fracaso de dos fármacos se pueden conseguir periodos de control de las crisis con cambios de tratamiento, el mantenimiento sin crisis a largo plazo es inverosímil (Berg, Levy et al. 2009).

Estas consideraciones previas determinaron la formulación de la definición de epilepsia resistente a fármacos por una comisión *ad hoc* de la ILAE, como aquella en la cual se ha producido el fracaso a 2 ensayos de fármacos antiepilépticos (FAE), en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis. Igualmente, se define *ausencia mantenida de crisis* como un periodo de un año o, en caso de crisis muy esporádicas, un periodo de al menos el triple al mayor intervalo intercrisis pretratamiento, escogiéndose el que sea mayor de ellos (Kwan, Arzimanoglou et al. 2010). Esta definición ha sido validada con posterioridad (Tellez-Zenteno, Hernandez-Ronquillo et al. 2014).

Junto a los datos clínicos que señalan una progresión de la enfermedad, existen también datos de imagen y anatomopatológicos que indican una progresión lesional, y serán tratados más adelante.

### 3.2.6.1. Genética y EMT-EH

La EMT-EH es típicamente una enfermedad esporádica. Sin embargo, existen algunos datos que señalan cierto componente genético (Baulac, Gourfinkel-An et al. 2004):

1) Crisis febriles. Como ya se ha señalado, existe una fuerte evidencia epidemiológica de que sufrir crisis febriles se asocia a un mayor riesgo de tener crisis no febriles o espontáneas en los años siguientes (Verity and Golding 1991). Estudios familiares y de gemelos han demostrado un importante componente genético en la etiología de las CF. Se ha comunicado la existencia de una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta en algunas familias con individuos con CF, describiéndose 4 *loci* implicados: FEB1 en el cromosoma 8q13–21,34 FEB2 en el cromosoma 19p13.3,35,36, FEB3 en el cromosoma 2q23–24 y FEB538 en el cromosoma 6q22–24 (Baulac, Gourfinkel-An et al. 2004). Un metanálisis reveló una asociación significativa entre la EMT-EH y crisis febriles con el conglomerado de genes del canal de sodio en el cromosoma 2q24.3 (Kasperaviciute, Catarino et al. 2013). Sin embargo, son frecuentes las familias con varios miembros con CF, en los que sólo uno de ellos desarrolla EMT-EH.

Existe una gran controversia sobre si las crisis febriles pueden ser causa de EMT-EH. La alta frecuencia de crisis febriles que presentan estos pacientes como antecedente parece contradictoria con los estudios epidemiológicos que no muestran un incremento de sufrir EMT-EH tras sufrir una crisis febril, incluido el estatus epiléptico febril (Tarkka, Paakko et al. 2003). Algunos estudios han tratado de detectar una asociación entre la EMT-EH en cohortes con un gran número de casos esporádicos y polimorfismo de varios genes. Los principales candidatos son el gen de la interleukina 1beta, que codifica una citoquina proinflamatoria que modula neurotransmisores citotóxicos (Kanemoto, Kawasaki et al. 2003); el gen de la prodinorfina, que se considera un gen *supresor de las crisis* (Stogmann, Zimprich et al. 2002); el gen de la proteína priónica (Walz, Castro et al. 2003); y el gen del receptor GABA<sub>B</sub> que codifica un receptor inhibitorio (Gambardella, Manna et al. 2003).

2) *Formas familiares de epilepsia temporal.* Existen formas familiares de epilepsia temporal que se han clasificado, de acuerdo a la semiología de las crisis, en formas mesiales y laterales/ neocorticales (Crompton, Scheffer et al. 2010). En relación a la epilepsia temporal mesial, se ha descrito una *forma benigna*, de inicio en la adolescencia o en edad adulta, a menudo con auras de miedo, *dèjà vu* o náusea, RM normal y CPS o CPC, con rara generalización secundaria. En ellas, el antecedente de crisis febriles es poco común (2.7% de los casos)(Berkovic, Serratosa et al. 2004, Striano, Gambardella et al. 2008). Igualmente, se ha descrito un grupo más heterogéneo de epilepsia mesial y curso más grave, con un inicio frecuente de las crisis en la primera década de la vida, atrofia hipocampal con aumento de señal en T2 en el 30-57% de los casos y, a diferencia de las formas benignas, aura epigástrica más frecuente que fenómenos de *dèjà vu* (Cendes, Lopes-Cendes et al. 1998, Kobayashi, Lopes-Cendes et al. 2001).

### ***3.2.6.2. Predisposición genética, evento inicial precipitante y teoría del doble impacto en la fisiopatología de la ETM-EH***

Los estudios retrospectivos que toman como base las series quirúrgicas han demostrado una alta incidencia de eventos que podrían actuar como precipitantes de la epilepsia (50-80% de los pacientes con ETM-EH), entre los que se encuentran, junto a las crisis febriles, la hipoxia, los traumatismos craneales, displasias cerebrales, tumores e infecciones cerebrales (Baulac, Gourfinkel-An et al. 2004). Sin embargo, ninguno de estos factores precipitantes per sé determina el desarrollo de una ETM-EH. Un ejemplo explicativo de esta aseveración lo constituye la enfermedad de Dravet, que se caracteriza por frecuentes status convulsivos febriles, la mayoría de ellos con déficit postictales, en relación con mutaciones o deleciones de SCN1A. En los adultos con síndrome de Dravet la esclerosis hipocampal es rara, así como la pérdida de las neuronas piramidales y la dispersión de las células granulosas. Del mismo modo, como se ha señalado en el apartado anterior, el componente genético de la ETM parece limitarse a una *predisposición genética*. Como ejemplo, la forma familiar de ETM de curso benigno que no se acompaña de esclerosis hipocampal.

Existen también datos que sugieren el *carácter progresivo de la enfermedad*. Diversos estudios patológicos y de RM han mostrado un incremento en la atrofia hipocampal y en la pérdida neuronal en relación a la duración de la epilepsia (Theodore, Bhatia et al. 1999, Bernasconi, Natsume et al. 2005). Sin embargo, apenas existen *estudios longitudinales* que lo avalen (Fuerst, Shah et al. 2003).

Aunque de forma menos frecuente, la ETM-EH también puede iniciarse en la edad adulta. En este caso, la mitad de los pacientes muestran evidencia de un proceso inflamatorio autoinmune sugerente de encefalitis límbica uni o bilateral como evento precipitante (Bien and Elger 2007).

Todo esto sugiere que, incluso con un fuerte componente genético, el desarrollo de la ETM-EH debe ser multifactorial, y que las crisis febriles y otros eventos iniciales parecen comportarse como elementos iniciadores o facilitadores pero no deben ser elementos suficientes para inducir todo el proceso. La *teoría del doble impacto* sugiere que la ETM-EH se desarrolla como consecuencia de la asociación de diferentes factores proepileptogénicos (Hamelin and Depaulis 2015).

Hamelin y Depaulis han tratado de correlacionar los hallazgos anatomopatológicos de los diversos estudios clínicos y experimentales con la teoría del *doble impacto*:

- *Pérdida de las células piramidales*. Como veremos más adelante, la pérdida de las células piramidales es un elemento clave en la anatomía patológica de la ETM-EH, y debido a su reproductibilidad, una pieza angular en las distintas clasificaciones histopatológicas. Los estudios experimentales y clínicos sugieren que la disminución de células piramidales es un proceso continuo, probablemente relacionado con el tiempo de epilepsia (Lee, Gao et al. 1998, Fuerst, Shah et al. 2003) y frecuencia de las crisis (Salmenpera, Kalviainen et al. 1998), independientemente de que en etapas iniciales puede producirse una pérdida neuronal masiva (Suzuki, Heinrich et al. 2005).
- *Células gliales e inflamación*. En condiciones fisiológicas, la astroglia organiza la migración de las células granulosas durante la maduración cerebral, y controla la homeostasis, incluida la liberación y aclaramiento del potasio y del glutamato

liberado por las neuronas. Los astrocitos también liberan neurotransmisores excitatorios (glutamato) e inhibitorios (ATP), modulando la actividad sináptica y la excitabilidad neuronal (Seifert, Carmignoto et al. 2010). Al igual que los astrocitos, la microglia se activa en los circuitos epileptogénicos tras un estatus epiléptico. La microglia puede proliferar, migrar y participar en los mecanismos de apoptosis neuronal (Eyo, Murugan et al. 2017). El papel de la glía en la epileptogénesis no ha sido establecido, pero probablemente participe mediante la activación de mecanismos inflamatorios, la modificación de la mielinización, y la alteración de la barrera hematoencefálica (Binder and Steinhauser 2006, Yang, Zhou et al. 2010).

- *Brote de fibras musgosas.* En condiciones normales, las células granulosas envían sus dendritas hacia la capa molecular del giro dentado, alcanzando virtualmente todas ellas la fisura hipocampal, mientras que los axones o fibras musgosas emergen del cuerpo de las células granulosas hasta alcanzar la región CA3 a través del hilio. De este modo, mantienen una bipolaridad, con escasas conexiones entre ellas (Fricke and Prince 1984). El brote de fibras musgosas, que es un proceso que se ha observado durante el desarrollo cerebral, ocurre también en los adultos con epilepsia. En este proceso una célula dendrítica puede bifurcar sus axones en la región hilar y proyectar sus colaterales a la capa molecular y CA3, de tal modo que algunas células granulosas quedan monosinápticamente conectadas (Scharfman, Sollas et al. 2003). Se ha sugerido que esta *plasticidad* puede ser un mecanismo adaptativo a la pérdida neuronal, pero que finalmente favorece el desarrollo de epilepsia (Buckmaster 2012). Existen datos que sugieren que las células granulosas recién formadas contribuyen de una forma muy significativa al brote de fibras musgosas y que las células granulosas ectópicas reciben un mayor número de entradas y generan de forma espontánea actividad epiléptica (Wuarin and Dudek 2001). En cualquier caso, algunos estudios han demostrado en modelos animales que el bloqueo en el desarrollo de las fibras musgosas no suprime las crisis epilépticas, y se ha sugerido que el brote de fibras musgosas está más relacionado con la recurrencia de las crisis que con la epileptogénesis (Buckmaster and Lew 2011). El brote de fibras musgosas está regulado por la vía mTOR, que depende de la expresión de la *reelina* y de BDNF (Jossin and Goffinet 2007). Se sabe que la

expresión de BDNF es inducida por las crisis epilépticas (Scharfman and MacLusky 2014). De este modo, es probable que diferentes *impactos* acaben determinando la plasticidad y reorganización de la red hipocampal.

- *Dispersión de células granulosas.* Las células granulosas son las principales neuronas del giro dentado y forman una capa uniforme y de límites precisos con la capa adyacente, la capa molecular, que posee sólo escasos cuerpos neuronales, la mayoría de ellos interneuronas. Se han descrito diversas alteraciones de la capa granulosa en la esclerosis hipocampal de pacientes con epilepsia, como la dispersión, bilaminación, o localización anormal de grupos de ellas en la capa molecular (Blumcke, Kistner et al. 2009). Estas alteraciones, al igual que el brote de fibras musgosas, parecen específicamente relacionadas con la epilepsia pues no se observan en otras formas de esclerosis hipocampal, como la relacionada con la demencia (Bandopadhyay, Liu et al. 2014). Algunos estudios sugieren que la dispersión de células granulosas es también un proceso progresivo y se relaciona con la importancia de la pérdida de neuronas piramidales y el brote de fibras musgosas (El Bahh, Lespinet et al. 1999). Se han formulado dos hipótesis que tratan de explicar la dispersión de células granulosas:
  - Que se originan de un proceso de neurogénesis anormal de las células granulosas, de tal modo que las nuevas neuronas migran hasta posiciones ectópicas. Aunque existen datos experimentales que parecen avalar esta hipótesis (Hester and Danzer 2013), no ha podido ser corroborada en los estudios anatomopatológicos de los pacientes intervenidos, dado que en ellos sólo se observan escasas células granulosas (Blumcke, Schewe et al. 2001).
  - Que se originan por un proceso anormal de migración de neuronas maduras. Existen varios indicios que soportan esta hipótesis:
    - Modelos experimentales de epilepsia sugieren una disminución de la neurogénesis en la capa granulosa, de modo que la mayoría de las *células generadas* son astrocitos o astroglia (Huttmann, Sadgrove et al. 2003). Sin embargo, sí se observa una translocación de células

granulosas maduras y cambios en su organización dendrítica (Chai, Munzner et al. 2014).

- Estudios experimentales y humanos sugieren que el descenso en la expresión de reelina tienen un papel fundamental en el desarrollo de la dispersión de la capa granulosa (Zhao, Chai et al. 2007), ya sea mediante una alteración del proceso proteolítico que bloquea la secreción de reelina por las células de Cajal-Retzius, o mediante la metilación del gen promotor de la reelina (Chai and Frotscher 2016). El modelo de los dos impactos sugiere que un primer impacto en un momento determinado (antes de los 4 años) de la maduración hipocampal (crisis febriles, por ejemplo) podría afectar al desarrollo de las vías relacionadas con la reelina, y dar lugar a consecuencias adicionales cuando un segundo impacto actuara (por ejemplo estrés, depresión severa) sobre otras vías (BDNF o mTOR) (Hamelin and Depaulis 2015).

---

### *3.2.7. Tratamiento quirúrgico de la epilepsia medial con esclerosis del hipocampo resistente a fármacos*

La cirugía de la ETM-EH ha mostrado excelentes resultados en sus diferentes variantes: amigdalohipocampectomía selectiva, mediante un abordaje transilviano (Wieser 1988), subtemporal (Hori, Tabuchi et al. 1993) o transcortical (Olivier 2000), lobectomía temporal anterior estándar (LTA) (Spencer, Spencer et al. 1984, Silbergeld and Ojemann 1993) y desconexiones funcionales del lóbulo temporal (Ng and Valiante 2010).

Un estudio randomizado y controlado de 80 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, 40 de los cuales fueron sometidos a cirugía mientras los 40 restantes recibieron únicamente tratamiento farmacológico adecuado, mostró que a un año el 58% de los pacientes sometidos a cirugía se encontraba libre de crisis que afectaran la conciencia, frente al 8% del grupo de pacientes no intervenidos, con una mejora en la calidad de vida ( $P < 0.001$ ). Además, la intervención redujo la posibilidad de muerte súbita (Wiebe, Blume et al. 2001).

Un metaanálisis concluyó que la probabilidad de quedar sin crisis tras la cirugía está en torno al 70% (33-93%) (McIntosh, Wilson et al. 2001). Las variaciones en el porcentaje del control de las crisis entre los diferentes estudios podría estar en relación a los diferentes esquemas de retirada de tratamiento utilizados (Ladino, Hernandez-Ronquillo et al. 2014). En el seguimiento a largo plazo (más de 5 años) los estudios muestran que entre un 41-79% de los pacientes permanecen sin crisis a los 5-10 años tras la cirugía y que un 15-20% de los pacientes tienen recurrencia tras un periodo inicial libre de crisis a los 5-10 años de la cirugía (Spencer and Huh 2008). Aunque se han sugerido distintas explicaciones para explicar este fenómeno tales como la ETM-EH contralateral o la existencia de patología dual, el único predictor confirmado de recurrencia tardía es el fallo para entrar en remisión inmediatamente tras la cirugía (McIntosh, Kalnins et al. 2004, Spencer, Berg et al. 2005). Los resultados tras la cirugía parecen ser similares en niños (Mohamed, Wyllie et al. 2001, Terra-Bustamante, Inuzuca et al. 2005).

### ***3.2.7.1. Factores pronósticos de resultado***

Se consideran factores de buen pronóstico para el control de las crisis tras la resección del lóbulo temporal: la esclerosis hipocampal prequirúrgica unilateral, la localización focal de las descargas intercríticas, la ausencia de crisis generalizadas, la causa tumoral, la resección completa de la lesión con o sin las estructuras mediales, la presencia de crisis febriles, la edad temprana en la cirugía o al inicio de la epilepsia, la ausencia de crisis tempranas en la primera semana tras la cirugía, la presencia de hipometabolismo en la PET y la baja frecuencia de crisis previa a la cirugía (Tonini, Beghi et al. 2004, Spencer and Huh 2008, Ryvlin and Rheims 2016, West, Nolan et al. 2016). En la esclerosis mesial, la extensión de la resección cortical no parece relacionarse con el control de las crisis (Cascino and Jones 2016), así como la resección del giro temporal superior (T1) tampoco aporta beneficios (Hermann, Davies et al. 1999). Aunque el grado de extensión hipocampal todavía está sujeto a debate, muchos autores defienden su resección completa (Awad, Nayel et al. 1991, Hennessy, Elwes et al. 2000). Estudios prospectivos randomizados ofrecen resultados contradictorios a este respecto. Así, Schramm y colaboradores concluyeron que no existían diferencias en los resultados entre resecciones de 2.5 cm comparados con 3.5 cm, lo que sugiere que una

resección adecuada aunque no máxima conlleva un buen resultado quirúrgico (Schramm, Lehmann et al. 2011).

Algunos estudios recientes han cambiado el papel clásico de RM en la ETM-EH (Ryvlin and Rheims 2016). Uno de estos estudios ha distinguido entre *ETM pura* y *epilepsia temporal plus*, considerando esta última como aquella condición en que la zona epileptogénica abarca, junto al lóbulo temporal, estructuras cercanas tales como la región opérculo-insular, el córtex frontoorbitario, y la unión temporoparietooccipital. En un análisis multivariante, el predictor más fuerte de ausencia de crisis tras la cirugía a los 10 años ha sido la presencia de una *ETM pura* (74.5% en Engel clase I) frente a la *epilepsia temporal plus* (14.8% en Engel clase I), seguido de la falta de remanente de hipocampo en la RM postquirúrgica, la ausencia de una historia previa de traumatismo o infección, y la falta de crisis generalizadas tónico-clónicas. En el subgrupo de *ETM pura*, sólo la ausencia de remanente de hipocampo tras la cirugía y de CGTC fueron factores predictivos de buen resultado (Barba, Rheims et al. 2016).

### **3.2.7.2. Alteraciones psiquiátricas tras la cirugía**

Se conoce bien la asociación entre la ETM-EH y los trastornos psiquiátricos, que afectan aproximadamente al 50% de los pacientes, especialmente en el periodo postoperatorio. Los síntomas más frecuentes en los pacientes referidos para cirugía de la epilepsia son la depresión y la ansiedad (Foong and Flugel 2007). Tras la cirugía, los trastornos descritos con más frecuencia son la labilidad emocional y la depresión, que a menudo son transitorias y ocurren en los tres primeros meses tras la cirugía (Devinsky, Barr et al. 2005). Con posterioridad, la ansiedad y la depresión se hacen menos frecuentes. En el caso de la depresión, se reduce a la mitad de las tasas previas a la cirugía (22.1%) a los dos años de seguimiento (11.7%), mientras que la ansiedad retorna en el mismo periodo a las cifras previas a la intervención (Devinsky, Barr et al. 2005). Los mejores predictores de resultado tras la cirugía son la ausencia de crisis y la historia psiquiátrica prequirúrgica (Iranzo-Tatay, Rubio-Granero et al. 2017). Igualmente, se ha señalado que la mayor edad en el momento de la cirugía, la mayor duración de epilepsia y el sexo masculino, se relacionan con un mayor riesgo postoperatorio de depresión, mientras que no se ha podido establecer una relación

con la lateralidad de la intervención (Malmgren, Starmark et al. 2002, Meldolesi, Di Gennaro et al. 2007).

### **3.2.7.3. Resultados neuropsicológicos**

Hasta un 80% de los pacientes tiene afectación cognitiva en al menos algún dominio neuropsicológico antes de la cirugía (Aikia, Salmenpera et al. 2001). El problema de más interés continúa siendo la memoria. Es necesario informar a aquellos pacientes con ETM-EH unilateral y una buena función de la memoria previa a la cirugía, de la posibilidad de que tras la intervención, tenga lugar un deterioro que ocurre hasta en el 45% de los pacientes (Sherman, Wiebe et al. 2011). La afectación de la memoria verbal ocurre entre el 22-63% de los casos, siendo más grave en aquellos pacientes en los que persisten la crisis. Son factores de mal pronóstico en relación a la memoria verbal, una edad tardía de inicio de las crisis y la resección de un hipocampo estructural y funcionalmente intacto (Dulay and Busch 2012). Del mismo modo que se ha considerado que un alto cociente intelectual protege frente al deterioro, se ha observado que en aquellos pacientes con mayor afectación de la memoria verbal antes de la cirugía puede observarse una mejoría tras ella (Baxendale, Thompson et al. 2013). La afectación de la memoria visual ocurre entre el 6-32% de los casos y de nuevo se ha señalado la edad tardía de inicio de las crisis como un factor predictor de mal resultado (Dulay and Busch 2012).

La *disnomia* es frecuente en los pacientes con ETM-EH y tras la cirugía se encuentra un deterioro en las tareas de nominación en el 25-60% de los casos (Sabsevitz, Swanson et al. 2003). Este deterioro es típicamente mayor en las tareas de nominación visual que en las auditivas. Se ha sugerido como posibles explicaciones, la mejora en las funciones ejecutivas tras la cirugía, más relacionadas con la nominación auditiva y la localización anatómica posterior de la corteza implicada en la nominación auditiva (menos probable de reseca con la intervención)(Bell, Seidenberg et al. 2003). Existe controversia sobre si el deterioro de la nominación es debido a la resección temporal o de las estructuras mesiales(Mathon, Bedos Ulvin et al. 2015), aunque las dificultades en la nominación se han descrito también en la amigdalohipocampectomía selectiva (Bartha, Trinka et al. 2004). Diversos estudios han evaluado los factores predictivos del

deterioro de la nominación en pacientes intervenidos quirúrgicamente, entre los que se han citado con más frecuencia la edad tardía en el inicio de la epilepsia y la ausencia de anomalías estructurales en el hipocampo (Ives-Deliperi and Butler 2012).

Las complicaciones mayores de la cirugía son poco frecuentes y probablemente inferiores al 5% (Mathon, Navarro et al. 2017). La mortalidad es inferior al 1%. La hemiparesia (generalmente por daño de la arteria coroidea anterior) y la afectación del tercer par craneal son raras (Georgiadis, Kapsalaki et al. 2013). Más frecuente es la afectación del campo visual como consecuencia de la lesión de las radiaciones de las radiaciones ópticas, que sin embargo suele pasar desapercibida para los pacientes (Egan, Shults et al. 2000).

#### ***3.2.7.4. Técnica quirúrgica***

Existen diferentes variantes para el tratamiento quirúrgico de la ETM-EH. Estas técnicas difieren fundamentalmente en la inclusión o en la preservación del neocórtex temporal y a menudo su elección depende de la preferencia y experiencia del cirujano (Ghizoni, Almeida et al. 2015).

*La resección temporal anterior* fue la técnica inicialmente descrita en Montreal y consiste en la resección del neocórtex temporal y de las estructuras mesiales, en bloque o de forma separada. Habitualmente se resecan unos 5-6 cm. de lóbulo temporal en el hemisferio no dominante y unos 4-5 cm. en el hemisferio dominante (Alonso Vanegas, Lew et al. 2017). La resección de las estructuras mediales consiste en la resección del hipocampo (al menos sus dos tercios anteriores) y la mayor parte del uncus y amígdala. La modificación de Spencer, o resección anteromedial temporal preserva las estructuras laterales del lóbulo temporal (Spencer, Spencer et al. 1984).

Se han descrito otros abordajes que tratan de limitar la resección de lóbulo temporal, de una forma más o menos selectiva (Al-Otaibi, Baesa et al. 2012):

- *Amigdalohipocampectomía selectiva transcortical*. Fue introducida por Niemeyer en 1958 bajo la denominación de amigdalohipocampectomía transventricular para la resección de amígdala e hipocampo a través de una incisión en T2 como modo de alcanzar las estructuras mesiales. Olivier la modificó con posterioridad para

incluir la resección anterior de T1. En la actualidad, la neuronavegación es útil en la localización del hipocampo (Spencer and Burchiel 2012).

- *Amigdalohipocampectomía selectiva transilviana*. Introducida por Yasargil, supone la apertura del Valle de Silvio, y a través de la exposición del *limen insulae*, el abordaje del ventrículo y la resección del uncus, la amígdala y el hipocampo (Yasargil, Krayenbuhl et al. 2010). Generalmente se utiliza la aspiración ultrasónica y el neuronavegador es útil para la localización de las estructuras mesiales.
- *Amigdalohipocampectomía selectiva subtemporal*. Descrita inicialmente en 1993 por Hori, trata de evitar la resección de corteza temporal y del *stem* temporal (Yasargil, Krayenbuhl et al. 2010). Supone la resección del giro fusiforme y la sección del tentorio para evitar la retracción del lóbulo temporal.

Una revisión sistemática y metanálisis ha comparado la resección temporal estándar con la amigdalohipocampectomía selectiva (Josephson, Dykeman et al. 2013). En ella, de modo consistente, la resección temporal estándar proporciona una mayor probabilidad de que los pacientes queden libres de crisis frente a la amigdalohipocampectomía selectiva. La amigdalohipocampectomía selectiva podría preferirse en relación a los resultados neuropsicológicos. No es posible realizar un metaanálisis de los resultados neuropsicológicos por la variabilidad de los test utilizados. Una revisión de la literatura que identificaba más de 20 artículos que comparaban los resultados neuropsicológicos no pudo demostrar una superioridad de la resección selectiva (Tanriverdi, Dudley et al. 2010). Además, se ha sugerido que aunque la resección temporal anterolateral podría suponer una mayor afectación neuropsicológica a corto plazo, es muy probable que sea superior a la amigdalohipocampectomía selectiva a largo plazo por el cese del deterioro cognitivo achacable a las crisis (Elger, Helmstaedter et al. 2004).

Existen otros procedimientos quirúrgicos utilizados para el tratamiento de la ETM-EH (Chang, Englot et al. 2015): la desconexión temporal (Chabardes, Minotti et al. 2008), la hipocampotomía o trasección hipocampal (Shimizu, Kawai et al. 2006), la ablación estereotáctica del hipocampo (Parrent and Blume 1999), la radiocirugía

estereotáctica(Barbaro, Quigg et al. 2009) y la neuromodulación (Englot, Birk et al. 2017).

Se puede encontrar una descripción detallada de cada una de las técnicas en las correspondientes citas bibliográficas. En materiales y métodos se describirá de forma pormenorizada las intervenciones empleadas en nuestra Unidad.

### **3.3. Neuropatología de la epilepsia temporal medial con esclerosis hipocampal**

---

#### 3.3.1. Introducción

La primera descripción anatomopatológica de pacientes con epilepsia fue realizada por **Bouchet y Cazauvielh** en dos trabajos publicados de forma consecutiva en *Archives générales de Médecine*, en 1825 y 1826. Sus trabajos se basaron en estudios de autopsia y en la descripción visual, táctil y al corte con escalpelo de los tejidos. En el primero de sus escritos describieron las anomalías estructurales en los pacientes con epilepsia y entre ellas, aquellas existentes en el asta de Amón. Sin embargo, no analizaron el posible significado de estas alteraciones (Eadie 2016).

**Wilhelm Sommer** fue el primero en describir las características microscópicas de la esclerosis hipocampal en el año 1880, a partir del estudio de 90 necropsias. En el examen macroscópico, el asta de Amón aparecía disminuido de tamaño, rígido y gris, con una consistencia cartilaginosa. En el examen microscópico con tinción de hematoxilina y carmina describió la pérdida de neuronas en la capa de células piramidales, que localizó en un segmento adyacente a la pared medial del ventrículo, describiendo sus límites anatómicos. A este segmento se le conocerá con posterioridad como *sector de Sommer* y se correspondía con el área CA1. Igualmente, notó que algunas regiones del asta de Amón no parecían afectadas, pero que sin embargo existía una pérdida de neuronas dentro de la fascia dentada (Thom 2009).

En 1899, **Bratz** comunicó los hallazgos anatomopatológicos en el cerebro de 50 autopsias realizadas a pacientes que habían tenido epilepsia asociada a varias

etiologías prevalentes en la época como la sífilis o la cisticercosis. Bratz encontró esclerosis hipocampal en el 25% de los especímenes. Sus hallazgos microscópicos continúan siendo de gran valor hoy en día para el diagnóstico de la esclerosis mesial: una disminución marcada de neuronas piramidales y gliosis a lo largo del hipocampo, especialmente en el *sector de Sommer*; una relativa conservación de las neuronas del área subicular y un límite bastante preciso entre esta área y el prosubiculum, donde la pérdida neuronal era llamativa; una zona de daño grave que afectaba a las neuronas entre las láminas de células granulosas, área que fue denominada *end folium* o folia terminal por Margerison y Corsellis e incluía las neuronas piramidales CA4 e hilares descritas por Lorente de No; una relativa preservación de las neuronas piramidales de las neuronas en CA3 y, especialmente en CA2, que parecían ser más resistentes al daño (sector resistente); y una relativa preservación de las células granulosas en el giro dentado (Engel and Pedley 2008).

En las primeras comunicaciones se hizo también evidente que la severidad de la esclerosis y la distribución de la pérdida neuronal podía variar de acuerdo a los casos. **Spielmeyer** fue el primero en comunicar que en casos graves la pérdida neuronal podía afectar a todos los sectores (Thom 2009), tal y como recogería Bruton en su monografía décadas después (Bruton 1988). **Margerison y Corsellis** describieron otra forma de esclerosis en el que la pérdida neuronal afectaba a las neuronas del *hilus* con preservación del sector de Sommer, que fue denominada esclerosis de la folia terminal (Margerison and Corsellis 1966). En los últimos años se ha descrito también una forma de esclerosis en la que el daño se restringe a la zona CA1 (de Lanerolle, Kim et al. 2003).

En los años 50 del siglo pasado se produjo una expansión en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia y esto supuso una oportunidad única para que los anatomopatólogos pudieran acceder al análisis de los tejidos resecados. Los resultados de una de las primeras series quirúrgicas fueron publicados por **Penfield y colaboradores** en Montreal. En su serie identificaron como la lesión más frecuente lo que denominaron *esclerosis incisural*, que afectaba de una forma variable al lóbulo temporal, el hipocampo, la amígdala y el uncus (Earle, Baldwin et al. 1953). Sin embargo, no pudieron realizar una descripción microscópica porque tanto el lóbulo temporal como

las estructurales mesiales eran resecadas mediante aspiración. La descripción microscópica sistemática procedió del Instituto de Psiquiatría de Londres, bajo el auspicio del profesor de Neuropatología **Meyer**, y fue publicada en diversos trabajos entre 1954 y 1956 (Meyer, Falconer et al. 1954, Cavanagh and Meyer 1956). Estos trabajos, realizados a partir del examen de las resecciones en bloque del lóbulo temporal y de las estructuras mesiales efectuadas por el neurocirujano **Falconer**, definieron de forma precisa las características histopatológicas de la esclerosis mesial (Bruton 1988).

---

### 3.3.2. Hallazgos histológicos diagnósticos de la esclerosis hipocampal en la epilepsia temporal

Las primeras descripciones de necropsias y de series quirúrgicas permitieron establecer los elementos claves necesarios para el diagnóstico de la esclerosis hipocampal de la epilepsia temporal, distinguiéndola de otras formas de EH, como por ejemplo aquellas debidas a la neurodegeneración o a la hipoxia-isquemia (Thom 2014):

- Un límite preciso entre la zona *esclerótica* CA1 y las neuronas preservadas del *subiculum*.
- La fibrosis *típica* y la densa gliosis de la zona CA1.
- La dispersión de las células granulosas. Aunque no existe una definición aceptada, se ha propuesto aquella que la define como un aumento de la capa de células granulosas mayor de 10 células o 120 micras (Wieser 2004). Aparece en el 40-50% de los casos de EH, con una extensión y configuración variable. Así por ejemplo, las células granulosas pueden disponerse de forma bilaminar o alternar con zonas de pérdida neuronal. Se considera que la intensa DCG es casi patognomónica de los cambios hipocampales inducidos por las crisis y típicamente se asocia con la pérdida de neuronas, particularmente en CA4. Existe evidencia que asocia la dispersión de las células granulosas con un inicio temprano y con una larga duración de la epilepsia (Blumcke, Kistner et al. 2009). Sin embargo, su relación con el resultado de la cirugía es controvertido (Thom, Liagkouras et al. 2010, da Costa Neves, Jardim et al. 2013).

- La proliferación de las fibras musgosas. En condiciones normales, menos de 1% de las fibras musgosas poseen una rama axonal recurrente a la capa molecular. En la EH existe una intensa proyección de axones recurrentes que se introducen en la capa molecular del giro dentado, estableciendo *sinapsis excitatorias* con las dendritas apicales de las células granulosas de la capa molecular interna, creando cortocircuitos con potencial para sincronizar grupos neuronales. La extensión de la proliferación de fibras musgosas en la EH es variable, aunque se piensa que comienza pronto bajo el estímulo de las crisis y que se correlaciona con la pérdida neuronal en CA3 y CA4 y la dispersión de células granulosas (Schmeiser, Zentner et al. 2017).
- La reorganización de la red de interneuronas. Las interneuronas ejercen un efecto fundamentalmente inhibitorio en el segmento inicial del axón de las células piramidales (interneuronas positivas para la calbindina) (Wittner, Eross et al. 2002) o una inhibición dendrítica de neuronas o grupos de neuronas (interneuronas positivas para la calretinina y el neuropéptido Y (Toth, Eross et al. 2010). El cambio más importante en la EH es la pérdida de la expresión de las proteínas o la disminución en el número de interneuronas (Magloczky, Wittner et al. 2000). Los cambios morfológicos incluyen la hipertrofia celular, proyecciones dendríticas anormales y el brote axonal. Este último es especialmente útil para la caracterización de muestras fragmentadas de hipocampo mediante la tinción con calbindina, calretinina y parvalbúmina.
- La existencia de neuronas hipertróficas, especialmente en CA4, con distensión citoplasmática por microtúbulos y microfilamentos, que se cree avanza de modo gradual de acuerdo a la gravedad de la esclerosis y que puede ser consecuencia del *estrés celular* de las neuronas (Ryufuku, Toyoshima et al. 2011).

El elemento histopatológico clave de la EH es, por lo tanto, la pérdida segmentaria de células piramidales, que se asocia siempre a un patrón de severa astrogliosis, definida como una densa malla de procesos que se tiñen densamente para la proteína glial fibrilar ácida (PGFA) (Blumcke, Thom et al. 2013). Esta consistencia atrófica y endurecida fue lo que determinó el uso temprano del término de esclerosis del asta de Amón (Sommer 1880). El patrón de esclerosis tiende a ser

uniforme a todo lo largo del eje longitudinal del hipocampo, aunque se ha descrito alguna variabilidad en los distintos cortes coronales, de significado clínico incierto (Thom, Liagkouras et al. 2012). El diagnóstico de EH conlleva por tanto la resección en bloque del hipocampo (al menos 2 cm), donde los distintos subcampos del hipocampo estén intactos para su examen y una correcta orientación de la muestra. En caso contrario, el diagnóstico es posible aunque constituye un desafío (Blumcke, Thom et al. 2013).

### **3.3.2.1. La esclerosis mesial del lóbulo temporal**

Aunque la esclerosis del asta de Amón es el hallazgo más característico de la ETM-EH, la mayoría de los autores se ponen de acuerdo en que los *cambios atróficos* no quedan limitados al hipocampo, prefiriéndose incluso la denominación de esclerosis temporal mesial sobre el de esclerosis hipocampal (Wieser 2004, Thom 2009). Sommer y Bratz comunicaron casos en los que el proceso atrófico se extendía al resto de circunvoluciones temporales, la amígdala, el giro hipocampal e incluso todo el hemisferio. Meyer y Beck señalaron la esclerosis de la amígdala y su posible relación con las crisis (Meyer and Beck 1955). Meyer y Cavanagh señalaron la existencia de pérdida neuronal en el neocórtex temporal de la mayoría de los pacientes con EH y, en la mitad de los casos, gliosis de la sustancia blanca, del giro parahipocampal, de la capa subpial del neocórtex, así como esclerosis de la amígdala (Cavanagh and Meyer 1956). Margerison y Corsellis describieron esclerosis amigdalares en el 27% de los pacientes de una serie de 55 (Margerison and Corsellis 1966). Con todo ello, el papel de la esclerosis amigdalares en la ETM-EH no está bien definido, aunque se ha señalado su asociación con un mayor riesgo de deterioro de la memoria verbal (Zentner, Wolf et al. 1999).

Una cuestión interesante es la relación existente entre la esclerosis hipocampal y la displasia cortical focal. Un comité ad hoc de la ILAE ha clasificado distintas alteraciones patológicas asociadas a la ETM como displasia cortical focal tipo IIIa (Blumcke, Thom et al. 2011). La etiología y la patogénesis de la displasia cortical focal IIIa no ha sido establecida, pero probablemente está relacionada con la patogénesis de la esclerosis del hipocampo, o la esclerosis hipocampal ser un efecto de ésta. Existen datos que apoyan la primera de las teorías: los pacientes con EH y aquellos otros con EH más

displasia cortical focal tipo IIIa tienen edades similares de inicio de las crisis, similar proporción de crisis febriles en la infancia, y parecen tener análogo resultado tras la cirugía. Otros hallazgos interesantes son la esclerosis del lóbulo temporal y las heterotopias lentiformes que se presentan con frecuencia en los pacientes intervenidos, aunque su significado patogénico y epileptogénico no se ha determinado.

---

### 3.3.3. Clasificación histológica de la epilepsia temporal medial con esclerosis hipocámpal

El primer intento para una clasificación histológica de la EH basada en una valoración semicuantitativa de la pérdida neuronal fue desarrollado por **Wyler y colaboradores** en 1992, que establecieron 4 grados de esclerosis hipocámpal:

- Grado I o lesión temporal mesial (LTM) leve. Gliosis con escasa pérdida neuronal (inferior al 10%) en CA1, CA3 y/o CA4.
- Grado II o LTM moderada. Gliosis con pérdida neuronal 10-50% en CA1, CA3 y/o CA4, y esclerosis de la folia terminal si se limita a CA3 y CA4.
- Grado III o LTM moderada a grave. Pérdida neuronal superior al 50% en CA1, CA3 y CA4, con preservación de CA2.
- Grado IV o LTM grave. Gliosis y pérdida neuronal mayor al 50% en todos los sectores del hipocampo.

De acuerdo al sistema propuesto por Wyler, los grados más frecuentes en la ETM-EH eran los grados II y III. El grado de Wyler se ha relacionado de forma inversa con la afectación de memoria postquirúrgica (a mayor grado, menor afectación de la memoria) (Hermann, Wyler et al. 1992) y con la edad de inicio de las crisis (a menor edad de inicio, mayor grado) (Davies, Hermann et al. 1996).

En 1996 **Watson y colaboradores** propusieron una modificación de la clasificación de Wyler, añadiendo un grado entre el II y III de Wyler (Watson III), definiéndolo como aquel en el que la pérdida neuronal era mayor al 50% en CA1 y entre el 10-50% en CA3 y CA4, sin afectación de CA2. Los grados IV y V se

corresponderían con los III y IV de Wyler. El grado II de Watson quedó definido como aquel con una pérdida neuronal entre 10-50% en CA1 y/o CA4, incluyendo de este modo a la esclerosis de la folia terminal y la esclerosis de CA1 (Watson, Nielsen et al. 1996).

En el año 2007 **Blümcke y colaboradores** propusieron un nuevo sistema de clasificación de la esclerosis hipocampal basado en la medición semicuantitativa de la pérdida neuronal en CA1-CA4 (Blumcke, Pauli et al. 2007). Establecieron 5 grupos (ver tabla 3): un primer grupo se denominó *no esclerosis mesial*<sup>iv</sup> (EM) y reunía a aquellos casos en los que no había pérdida neuronal o era inferior al 10% (pérdida neuronal dentro de la 1 desviación estándar con respecto a controles de autopsia), correspondiéndose con el grado I de Wyler; los grados EM 1a y 1b son equivalentes a la esclerosis clásica y total, respectivamente; el tipo 2 es idéntico a la esclerosis CA1 y el tipo 3 se corresponde con la esclerosis del folio terminal. Se ha tratado de establecer una correlación entre los subtipos histológicos y las características clínicas y resultados de la cirugía. La edad en el momento del *primer impacto o factor precipitante* muestra una correlación anatomopatológica, de modo que tiene lugar antes en los subtipos 1a y 1b (individuos <3 años), que en el subtipo 2 (media de 6 años) y 3 (media de 13 años). Aunque los tipos de EM 1 y 2 se relacionaban con un mejor control de las crisis y el tipo 3 con un peor control, otros autores señalan un mejor control de las crisis con el tipo 3 (Thom, Liagkouras et al. 2010).

	No EH	EH clásica	EH severa	Esclerosis CA1	Esclerosis CA4
CA1	≤10%	≥80%	≥80%	≥80%	≤20%
CA2	≤10%	≤30%	≤50%	≤30%	≤30%
CA3	≤10%	≤30%	≥70%	≤30%	≤30%
CA4	≤10%	≥40%	≥80%	≤30%	≥50%

**Tabla 3. Porcentaje de pérdida neuronal por subáreas en el hipocampo.** Clasificación neuropatológica de la esclerosis hipocampal de acuerdo a Blümcke et al. 2007.

<sup>iv</sup> Dado que los cambios anatomopatológicos parecían afectar al giro hipocampal y la amígdala, prefirieron utilizar la denominación de esclerosis mesial temporal en lugar de esclerosis hipocampal.

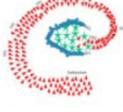
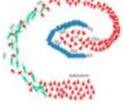
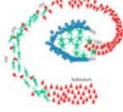
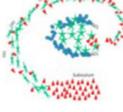
### 3.3.3.1. La clasificación de la esclerosis hipocampal de la ILAE

Una nueva clasificación de consenso, que recoge los diversos aspectos de las clasificaciones anteriores, ha sido recientemente validada por un grupo *ad hoc* de la ILAE (Blumcke, Thom et al. 2013). El objetivo era crear una clasificación semicuantitativa basada en la pérdida neuronal en los diferentes subsectores del hipocampo, que fuera reproducible, con la mínima variabilidad interobservadores. Las principales ventajas del sistema de la ILAE son: se basa en tinciones estándar, por lo que puede ser adoptada por cualquier centro; diferencia claramente la esclerosis atípica (tipo 2 y 3) de la esclerosis clásica y reduce la sobreinterpretación de la gliosis aislada de CA4 como EH. En esta clasificación no se tienen en cuenta las otras características diagnósticas de la EH (proliferación de fibras musgosas, alteraciones de las interneuronas, etc.) que son más difíciles de reproducir en los distintos laboratorios de anatomía patológica (ver tabla 4).

	EH ILAE tipo 1	EH ILAE tipo 2 o predominante CA1	EH ILAE tipo 3 o predominante CA4	No EH. Sólo gliosis
CA1 <sup>a</sup>	+++	++/+++	-/++	-
CA2 <sup>a</sup>	-/+++	-/++	-/++	-
CA3 <sup>a</sup>	-/+++	-/++	-/++	-
CA4 <sup>a</sup>	+++	-/++	++/+++	-
GD <sup>b</sup>	0/2	0/1	0/2	0/1

**Tabla 4.** Clasificación de consenso de la ILAE. Patrones de pérdida neuronal y gliosis en las distintas subáreas del hipocampo. Clasificación semicuantitativa en resecciones hipocampales en bloque, modificada de Blümcke et al. 2013: **a.** Pérdida neuronal determinada con la tinción de NeuN: -=no pérdida neuronal significativa o moderada gliosis; +=moderada pérdida neuronal y gliosis; +++=pérdida neuronal severa y astrogliosis fibrilar. **b.** Alteraciones en giro dentado: 0=capa granulosa normal; 1=dispersión granular; 2=pérdida granulosa

- *EH tipo 1 de la ILAE.* El comité decidió reunir en un sólo grupo las formas clásica y severa o total, dadas las dificultades para su diferenciación incluso entre expertos. Igualmente, no parecía haber diferencias clínicas significativas entre ambos grupos. Es la forma más frecuente de EH. El segmento CA1 es el más afectado, con una pérdida neuronal superior al 80%. Los otros segmentos también muestran pérdida neuronal, afectando al 30–50% de las células piramidales en CA2, al 30–90% de las neuronas en CA3, y al 40–90% de las neuronas en CA4. El giro dentado

	Principales hallazgos neuropatológicos					
	No EH	Sólo gliosis	ILAE tipo 3	ILAE tipo 2	ILAE tipo 1	ILAE tipo 1
						
Clasificación	Sin pérdida neuronal ni gliosis	Sólo gliosis	Pérdida neuronal y gliosis en CA4	Pérdida neuronal y gliosis en CA1	Pérdida neuronal CA1>CA4 y CA3, con preservación CA2	Pérdida masiva en todos los subcampos y GD
Corsellis/ Bruton	No EH		Esclerosis folia terminal	No identificada	Esclerosis clásica	Esclerosis total
Wyler	Grado 0	Grado 1	Grado 2 (patron folia terminal)	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Blümcke/ ILAE	No EH	Sólo gliosis	ILAE tipo 3	ILAE tipo 2	ILAE tipo 1	
Prevalencia	10-30%	Desconocida	3-7,4%	5-10%	60-80%	
Correlación clínico-patológica	Peor control crisis (42-58% libre de crisis)	Especificidad desconocida	Asociado a patología dual Mayor edad inicio de la epilepsia Peor control crisis con cirugía	Mayor edad al inicio de la epilepsia Peor control de crisis con cirugía	Mejores tasas de control de crisis (70-85%) Asociación común con crisis febriles (50-76%)	

**Tabla 5.** Correlación entre las diferentes clasificaciones histológicas de la EH. Modificada de Thom, 2014.

generalmente presentaba una pérdida del 50-60% de las células granulosas. Esta pérdida podía ser focal y acompañarse de dispersión. Dada la gran variabilidad de la patología de las células granulosas y la falta de correlación clínica, el comité decidió aceptar que en este tipo podría incluirse cualquier alteración en la capa de células granulosas.

- *EH tipo 2 de la ILAE (pérdida neuronal y gliosis predominante en CA1)*. En este tipo se presenta de forma predominante una pérdida de neuronas en CA1, afectando a más del 80% de las neuronas. Otros sectores muestran pérdida moderada de células: en CA2 <20%, en CA3 <20%, y en CA4 <25%. Este patrón es poco frecuente y se observa entre el 5–10% del total de casos de ETM-EH quirúrgicos. La capa de células granulosas puede presentar dispersión pero la pérdida neuronal grave está ausente.
- *EH tipo 3 de la ILAE (pérdida neuronal y gliosis predominante en CA4)*. Este tipo muestra una pérdida neuronal predominante en CA4 (aproximadamente el 50%) y del giro dentado (35%), mientras que CA3 (<30%), CA2 (<25%), y CA1 (<20%) sólo están afectados de una forma moderada. Se corresponde con la esclerosis de la folia terminal y supone entre 4–7.4% de todos los casos quirúrgicos. Se asocia con más frecuencia a patología dual como la encefalitis de Rasmussen y otras lesiones.

La tabla 5 resume las correlaciones entre las distintas clasificaciones histológicas de la esclerosis hipocampal.

### ***3.3.3.2. Displasia cortical focal y esclerosis hipocampal***

La asociación entre **displasia cortical focal (DCF)** y epilepsia temporal es frecuente, tal y como cabía esperar de los hallazgos anatomopatológicos de afectación extratemporal en los pacientes con ETM-EH, sugiriéndose su introducción en los criterios de la clasificación de la ILAE (Martinoni, Marucci et al. 2015). La prevalencia de la asociación entre DCF y EH varía en la literatura, probablemente por discrepancias en la terminología y en los criterios de clasificación, llegando a ser de hasta un 80% de los casos (Gales, Jehi et al. 2017)(Kim, Lee et al. 2010). Sin embargo, su significado no está establecido. Se ha señalado que la DCF tipo 1 puede aparecer de forma silente o ser incluso responsable de las crisis, dependiendo del individuo (Leventer, Guerrini et al. 2008). Igualmente, se ha relacionado con una edad tardía de inicio de las crisis, una mayor probabilidad de retraso en el desarrollo y una mayor incidencia de daño cerebral perinatal (Spreafico and Blumcke 2010). Algunas series han demostrado un

mejor resultado en el control de las crisis tras la extirpación completa de la EH y de la displasia (Tassi, Garbelli et al. 2010).

### ***3.3.3.3. Correlación clínico-patológica clasificación de la ILAE***

Diversos autores han establecido la existencia de una correlación entre los diversos subtipos de EH y determinadas características clínicas o de resultado. Los resultados a menudo son contradictorios y necesita de una mayor confirmación en cohortes de pacientes para asegurar su fiabilidad y la correlación con los resultados clínicos.

Blümcke y colaboradores han señalado un mejor pronóstico en el control de las crisis en aquellos pacientes con ILAE tipo 1, frente a aquellos con ILAE tipo 2 y 3 (Blumcke, Pauli et al. 2007).

Stefan y colaboradores señalan también un mejor pronóstico del tipo 1 de la ILAE, y posible identificación de este subgrupo de pacientes con el test de WADA (Stefan, Hildebrandt et al. 2009) .

Na y colaboradores han señalado una mayor incidencia de factor precipitante o primer impacto en el tipo 1 de la ILAE. El resultado clínico más favorable también se encuentra en el tipo 1. El tipo 2 se relaciona con una menor duración de la epilepsia. La tasa de pacientes libre de crisis desciende en todos los grupos con el paso del tiempo (Na, Ge et al. 2015).

Deleo y colaboradores han comunicado que el tipo 1 se relaciona con una mayor duración de la epilepsia, mientras que aquellos pacientes con el tipo 2 tienen un mejor pronóstico a largo plazo en el control de las crisis. La presencia concomitante de DCF se asocia a un peor pronóstico (Deleo, Garbelli et al. 2016).

Tezer y colaboradores han señalado una mayor asociación de los tipos 2 y 3 con historia familiar de epilepsia, crisis tónico clónicas y estatus epiléptico (Tezer, Xasiyev et al. 2016).

Jardim y colaboradores han estudiado la correlación entre la atrofia hipocampal en la RM y los subtipos de EH. Los tipos 1 y 2 se correlacionan con volúmenes hipocampales

más pequeños. CA2 es el único sector que no correlaciona su densidad neuronal con el volumen hipocampal (Jardim, Corso et al. 2016).

---

### 3.3.4. Inmunohistoquímica en la epilepsia temporal medial con esclerosis hipocampal

#### **3.3.4.1. La inmunohistoquímica en neuropatología**

La inmunohistoquímica (IHQ) es el método utilizado para determinar la expresión de biomarcadores en los tejidos.

La inmunohistoquímica fue descrita inicialmente por Coons y colaboradores en el año 1941, cuando demostraron que era posible localizar los antígenos en cortes de tejidos utilizando anticuerpos frente al *S. pneumoniae* marcados con fluorescencia (Coons and Kaplan 1950). Durante 25 años se utilizó el método de Coons con diversas modificaciones, incluyendo el marcado con metales pesados, pero no fue hasta la introducción de los anticuerpos marcados con enzimas cuando se superaron muchas de sus limitaciones (Nakane and Pierce 1966). A principios de la década de los 70, se produjo un hecho crítico para el desarrollo de la inmunohistoquímica de forma rutinaria en los laboratorios: la aplicación del método de la inmunoperoxidasa a los tejidos incluidos en parafina por Taylor y colaboradores en Oxford (Taylor and Burns 1974). Las limitaciones del método de marcado directo fueron solventadas con el método de peroxidasa-antiperoxidasa y la introducción de la fosfatasa alcalina fosfatasa antialcalina en 1978 (Mason and Sammons 1978). Incluso con las mejoras de los sistemas de visualización de los antígenos en los tejidos, la inmunohistoquímica adolecía de falta de reproducibilidad, por los efectos adversos de la fijación y la baja calidad de los anticuerpos. La invención de los hibridomas que podían producir anticuerpos monoclonales supuso el espaldarazo final para el uso de la inmunohistoquímica en investigación y en el diagnóstico del cáncer (McMichael, Pilch et al. 1979).

En los últimos 50 años, la IHQ ha revolucionado el campo de la neuropatología y especialmente de la neurooncología: en primer lugar, por su coste-efectividad; en

segundo lugar, porque puede ser utilizada de forma rutinaria en los tejidos fijados en parafina, incluso si han estado almacenados durante tiempo; en tercer lugar, porque sin duda facilita el diagnóstico con muestras pequeñas o cuando el diagnóstico morfológico es difícil (Jaiswal 2016).

#### ***3.3.4.2. Anticuerpos inmunorreactivos en la esclerosis hipocampal***

La valoración rutinaria de tinciones visibles con el microscopio de luz continúa siendo el *gold standard* para el diagnóstico neuropatológico de la epilepsia. Sin embargo, las recientes clasificaciones de EH han hecho uso de un número limitado de anticuerpos inmunorreactivos, apoyadas por la evidencia de investigaciones independientes (Blumcke, Thom et al. 2011, Blumcke, Thom et al. 2013).

*La Comisión de Métodos Diagnósticos* de la ILAE realizó una serie de recomendaciones de consenso sobre los procedimientos neuropatológicos en las muestras cerebrales de los pacientes de cirugía de la epilepsia (Blumcke, Aronica et al. 2016). En dichas recomendaciones establecieron un listado mínimo de anticuerpos inmunorreactivos que, a su juicio, podía ser utilizado internacionalmente en la mayoría de los hospitales. Este listado se encuentra formado por los siguientes anticuerpos:

1. Anticuerpos inmunorreactivos descritos y recomendados por el sistema de clasificación de las DCF de la ILAE (Blumcke, Thom et al. 2011), como por ejemplo, NeuN, vimentina, proteína asociada al microtúbulo 2 (MAP2) y proteína del neurofilamento no fosforilado (SMI-32).
2. Tinciones inmunohistoquímicas y anticuerpos inmunorreactivos descritos y recomendados en el sistema de clasificación de la EH de la ILAE (Blumcke, Thom et al. 2013) , tales como, el azul rápido luxol de Klüver-Barrera en combinación con el violeta de cresilo (VC-ARL), el anticuerpo NeuN y la proteína glial fibrilar ácida (PGFA).
3. Anticuerpos inmunorreactivos recomendados por el acuerdo en la evaluación de la nueva clasificación de la ILAE para las displasias corticales (Coras, de Boer et al. 2012), tales como NeuN, SMI32 y vimentina.

4. Para el diagnóstico diferencial de los tumores relacionados con la epilepsia, se recomendó el uso del CD34, así como el IDH1 y el marcador de proliferación Ki67 (Blumcke, Aronica et al. 2014).
5. Para el diagnóstico diferencial del Rasmussen y de la encefalitis límbica propusieron el uso del CD68 para marcar la microglia y el CD3 como marcador de los linfocitos T.

### ***3.3.4.3. La nestina***

#### ***3.3.4.3.1. Caracterización de la nestina***

La nestina, una proteína de las células madre neuronales, fue identificada en el año 1985, usando el anticuerpo monoclonal del ratón Rat-401, obtenido a partir de la inmunización de ratones con proteínas extraídas de la médula espinal de embriones de rata de 15 días de edad (Hockfield and McKay 1985). Este anticuerpo mostraba especificidad a un antígeno que se expresaba en algunas regiones específicas del sistema nervioso en desarrollo, así como en células no neuronales del sistema nervioso periférico, entre otras (Mokry and Nemecek 1998). Con posterioridad, la nestina fue clasificada como una proteína de los filamentos intermedios perteneciente a la clase VI (Neradil and Veselska 2015).

En general, los filamentos intermedios representan uno de los tres componentes principales del citoesqueleto de las células animales. Se denomina filamentos intermedios porque tienen un diámetro de 10 nanómetros (nm), intermedio entre las otras fibras del citoesqueleto, como los microfilamentos (7nm) y los microtúbulos (25 nm). Los filamentos intermedios (se conocen más de 50 proteínas de filamentos intermedios distintas) están presentes tanto en el citoplasma como en el núcleo de las células y se clasifican de acuerdo a la secuencia de sus aminoácidos en seis tipos (Eriksson, Dechat et al. 2009).

#### ***3.3.4.3.2. Codificación de la nestina***

El gen para la nestina humano, caracterizado en 1990, se localiza en el brazo largo (q) del cromosoma 1 en la posición 23.1. Su promotor reside en una región no traducida 5

prima (5' untranslated región), con dos sitios de unión a Sp-1, y carece de una caja TATA funcional(Lendahl, Zimmerman et al. 1990).

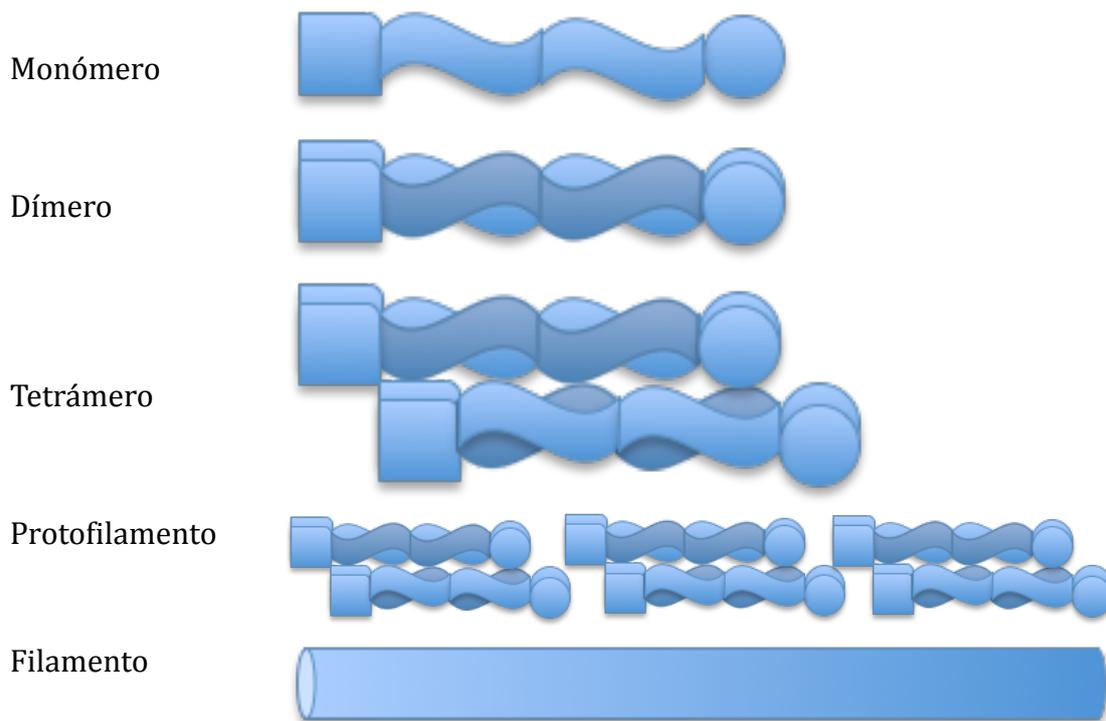
El gen de la nestina consiste en cuatro exones separados por tres intrones. En el primer y segundo intrón se encuentran *amplificadores (enhancers)* para aumentar la expresión del gen. El amplificador del primer intrón aumenta específicamente la expresión de nestina en precursores miogénicos. El segundo intrón contiene dos *amplificadores* específicos del precursor neuronal, uno de ellos en todo el SNC, y el otro, específico del mesencéfalo. Ambos contienen al menos dos elementos reguladores. Estos dos *amplificadores* representan sitios de unión para diferentes tipos de moléculas, por ejemplo, receptores de hormonas nucleares y factores de transcripción pertenecientes a la familia SOX o POU. La expresión del gen nestina también está regulada por mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN y la acetilación de histonas. De forma específica, esta última parece ser el mecanismo preferido de regulación de nestina durante la diferenciación neural (Neradil and Veselska 2015).

#### **3.3.4.3.3. Estructura de la nestina**

Todos los filamentos intermedios presentan la misma organización estructural: se componen de proteínas en alfa-hélice de una longitud de 45 nm, flanqueadas por *dominios terminales N y C*, llamados respectivamente cabeza y cola.

El polipéptido individual de los filamentos intermedios es la alfa hélice formada por entre 310-350 aminoácidos, y que se agrupa de forma jerárquica para dar lugar a los filamentos intermedios (Dey, Togra et al. 2014):

1. Dos proteínas se asocian de forma paralela, es decir, con los extremos amínico y carboxílico hacia el mismo lado para formar un dímero.
2. Dos dímeros se asocian de forma antiparalela para dar un tetrámero.
3. Ocho tetrámeros se asocian cabeza con cola, enrollados en forma de cuerda para dar lugar al filamento intermedio. De este modo en una sección transversal de un filamento intermedio hay 32 hélices alfa (figura 9. Estructura del filamento de nestina).



**Figura 9. Estructura del filamento de nestina**

La proteína nestina está formada por más de 1600 aminoácidos. Su peso molecular es de 198 kDal. Aunque su estructura es análoga a la de otras proteínas de los filamentos intermedios presenta algunas peculiaridades que son responsables de sus características funcionales (Michalczyk and Ziman 2005).

Debido a su corto extremo N-terminal, la nestina no puede formar homodímeros para dar lugar a filamentos intermedios; sólo puede formar heterodímeros y heterotetrámeros mediante la unión con otras proteínas de los filamentos intermedios, particularmente las proteínas de clase 3 vimentina y alfa-internexina (Hockfield and McKay 1985).

#### ***3.3.4.3.4. Dinámica de la nestina***

La expresión de las proteínas de los filamentos intermedios depende del ciclo celular y de señales específicas para la diferenciación de las células y los tejidos.

A diferencia de los microtúbulos y los microfilamentos, los filamentos intermedios son altamente resistentes al frío y a soluciones con altas concentraciones de iones (KCl 1.5

M). Igualmente, en contraste con los microtúbulos y con los filamentos de actina, que están formados de forma exclusiva por las proteínas globulares tubulina y actina, respectivamente, y que muestran un *comportamiento* constante y casi universal, los filamentos intermedios exhiben diferentes patrones de funcionamiento, modificados por *quinasas, fosfatasas y chaperones* (Dey, Togra et al. 2014).

En la nestina, el proceso de ensamblaje y disgregación está regulado por la fosforilación de un residuo de treonina en la posición 316 en la secuencia de aminoácidos de la nestina. Un bajo nivel de fosforilación se ha asociado con el ensamblaje de los filamentos, mientras que el incremento por tres del nivel de fosforilación de la nestina durante la mitosis da lugar a la disgregación de los filamentos intermedios. El papel fundamental en la fosforilación es llevado a cabo por la cdc2 quinasa, una enzima que, junto con la ciclina B, constituye el complejo MPF (factor promotor de la maduración/fase M celular), que es la clave en la regulación molecular del paso de la fase G2 a la fase M del ciclo celular. Del mismo modo, se ha propuesto que el largo extremo C terminal participa en la interacción de los filamentos intermedios con los microfilamentos y microtúbulos. Este extremo dispone además de una gran cantidad de serina, lo que constituye otro punto de fosforilación ( Gilyarov 2008).

#### **3.3.4.3.5. Funciones de la nestina**

Los filamentos intermedios son responsables de una amplia variedad de funciones (Dey, Togra et al. 2014):

1. *Fuerza mecánica.* Los filamentos intermedios son una parte importante del citoesqueleto, determinando la integridad mecánica de la célula. Proporcionan el andamiaje para el sostenimiento de la mitocondria, del complejo de Golgi y de otros componentes celulares, interactuando con otros elementos estructurales como la actina y los microtúbulos. Esta interacción se controla mediante proteínas no estructurales como las quinasas y fosfatasas.
2. *Crecimiento tisular y regeneración.* Se ha comprobado la existencia de alteraciones en la transcripción de los genes de los filamentos intermedios en las células próximas a las heridas, probablemente modificando sus propiedades

de viscoelasticidad para facilitar la migración de las células encargadas de la reparación tisular.

3. *Supervivencia tisular y apoptosis.* Se conoce que diferentes tipos de queratinas facilitan las señales moleculares que ponen en marcha la apoptosis. Además, durante la apoptosis es necesaria una modificación de la estructura del citoesqueleto que permita una disposición adecuada de las organelas y estructuras relacionadas con la membrana, en un proceso mediado por *caspasas*.
4. *Trasporte celular y adhesión.* Los filamentos intermedios tiene un papel fundamental en el transporte y la distribución de vesículas (por ejemplo la *vimentina* con los lisosomas) y en el control de la adhesión de las células, entre ellas y con la matriz celular, a través de los *desmosomas* y *hemidesmosomas*. Además, los filamentos intermedios son responsables del mantenimiento de los dominios luminal y basolateral de las células epiteliales, jugando un papel fundamental en la expresión de dianas proteicas en las células polarizadas.

Dadas las características de la nestina, se ha sugerido que constituye un elemento importante en la estabilización de la estructura celular y en la coordinación de los cambios necesarios para el normal desarrollo de la dinámica intracelular, de los proceso de división o de migración (Michalczyk and Ziman 2005).

La expresión de la nestina en el organismo humano se ha descrito tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. La mayoría de los autores consideran la nestina como un marcador de células madre o progenitoras (Gilyarov 2008):

1. La nestina se observa en células del tejido nervioso durante el período embrionario de la ontogénesis (Dahlstrand, Lardelli et al. 1995).
2. La nestina es expresada por células neuronales (Fukuda, Kameyama et al. 2000) y gliales (Nakamura, Xi et al. 2003), así como también sus precursores comunes.
3. Varias formas de daño cerebral y medular dan lugar a la aparición de células positivas para la nestina en estas áreas.

4. Células madre transplantadas al sistema nervioso comienzan expresar nestina (Hess, Hill et al. 2002).
5. Células de varios tumores del sistema nervioso como neurocitomas, neuroblastomas, gliomas (incluido el glioblastoma multiforme), ependimomas, meduloblastomas y schwannomas también expresan nestina (Neradil and Veselska 2015).

Algunos autores también han sugerido que no todas las células positivas para la nestina forman parte de la población de células madre. La nestina se expresa también en células diferenciadas, como astrocitos (Krishnasamy, Weng et al. 2017), y fuera del SNC, en células de músculo esquelético, de cordón umbilical, células sanguíneas, células de Sertoli y testiculares intersticiales, odontoblastos, células de vaina del folículo piloso, células hepáticas y progenitores renales (Wiese, Rolletschek et al. 2004). Existe por lo tanto evidencia de que las células positivas para la nestina son pluripotenciales y no son exclusivamente de origen neuroepitelial, sino que pueden localizarse en tejidos y órganos específicos, como células quiescentes capaces de proliferar, diferenciarse y migrar tras su reactivación.

La nestina está presente en diferentes tipos de células en las etapas iniciales del desarrollo embrionario: células de la glía radial, células de la zona ventricular, precursores comunes de neuronas y células gliales y células neuroepiteliales. Conforme la diferenciación del tejido nervioso continúa, la síntesis de nestina disminuye, mientras que comienzan a expresarse proteína glial ácida y neurofilamentos en astrocitos y neuronas, respectivamente. La nestina generalmente no se detecta en las células de los cerebros adultos de los animales, salvo en la zona subventricular de los ventrículos laterales y en el giro dentado del hipocampo, donde se cree que continúa la neurogénesis (Gilyarov 2008).

En la zona subgranulosa del giro dentado se han detectado dos tipos de células inmunopositivas para la nestina (Fukuda, Kato et al. 2003):

1. *Precursores tempranos*, consistentes en células con largos procesos que se dirigen a la capa molecular, morfológicamente similares a los gliocitos radiales e inmunopositivas para la PGFA.

2. *Precursores tardíos*, consistentes en células redondeadas, positivas para un marcador de neuronas inmaduras (PSA-NCAM).

Se ha observado que las células de la capa subgranulosa son capaces de migrar a la capa granulosa del giro dentado (Cameron and McKay 2001).

La sobreexpresión de nestina se ha observado en varios tejidos durante procesos de reparación tras daño tisular, incluidos los siguientes: astrocitos reactivos después de daño en el SNC (isquemia, daño traumático, inflamación, epilepsia), durante la fibrosis en respuesta a la cardiopatía isquémica (Calderone 2012) y en el contexto de la repoblación de células mesangiales después de nefritis inducida (Daniel, Albrecht et al. 2008).

En un modelo de ictus experimental en rata adulta, con posterior reperusión, se comprobó la expresión de la nestina en los astrocitos del núcleo de la zona isquémica desde las 6-12 horas tras el establecimiento de la isquemia. La nestina también se expresó en un gran número de astrocitos, oligodendrocitos y monocitos/macrófagos del borde interno y externo del núcleo isquémico a los 1-7 días tras el infarto. La expresión de la nestina en las células gliales fue declinando en el tiempo, aunque permaneció, al menos, 4 semanas. La nestina también se expresó en algunas neuronas del borde externo del núcleo de la zona isquémica, en el córtex y en el estriado, y en la mayor parte de las células endoteliales de la zona ventricular y subventricular desde las 2 horas en adelante del daño inducido. La expresión de nestina también aumentó en las células endoteliales de la microvascularización de la zona isquémica y de sus límites a partir de las 12 horas de reperusión (Li and Chopp 1999).

La expresión de nestina por astrocitos reactivos también se ha demostrado en lesiones hipocámpales inducidas por ácido kaínico (Clarke, Shetty et al. 1994) y en la isquemia cerebral (Walter, Keiner et al. 2010).

En el trauma de la médula espinal, las células en las zonas lesionadas aumentaron la expresión de nestina y de GFAP en 24 h, alcanzando una máxima en los días 3-7, después de lo cual hay una disminución gradual (Namiki and Tator 1999).

Tras el trauma cerebral, la nestina se detecta en diferentes partes del cerebro: en la zona de lesión, en el giro dentado y la zona subtalámica. Se ha sugerido que la nestina se puede detectar en astrocitos, algunos de los cuales han migrado desde la zona subventricular hasta la zona lesional para formar tejido cicatricial. A los dos días del trauma existe un incremento en la actividad mitótica en la zona subgranulosa del giro dentado y en la zona subependimaria. Aparecerán nuevas neuronas diferenciadas en la zona subventricular a partir del 10º día, y a partir de los días 10º-15º en el giro dentado (Sahin Kaya, Mahmood et al. 1999) (Rice, Khaldi et al. 2003).

#### ***3.3.4.3.6. Expresión de nestina en la esclerosis mesial***

Como se ha señalado con anterioridad, la esclerosis del hipocampo es la lesión que se identifica con más frecuencia en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. La esclerosis hipocampal se caracteriza por la pérdida grave de neuronas de las áreas CA1 y CA3 del hipocampo, y frecuentemente se asocia con un ensanchamiento de la capa de células granulosas del giro dentado, denominada dispersión de células granulosas.

El papel de la neurogénesis en la esclerosis mesial todavía no ha sido bien establecido (D'Alessio, Konopka et al. 2015). Los cambios histopatológicos en los especímenes humanos de esclerosis mesial muestran características que podrían ser, al menos parcialmente, resultado de la neurogénesis postnatal. Así sucede por ejemplo con la dispersión de las células granulosas en el giro dentado, o el incremento de las células de CajalRetzius. Un gran número de pacientes con esclerosis mesial experimentan crisis tempranas, encefalitis, o traumas craneales durante el desarrollo postnatal. En particular, las crisis febriles antes de los cinco años se correlacionan significativamente con la extensión de las anomalías cito y mieloarquitecturales del hipocampo de los pacientes adultos con esclerosis mesial, lo que constituye un estímulo para la desorganización estructural (Blumcke, Schewe et al. 2001). Existen una amplia experiencia de que las crisis epilépticas incrementan la neurogénesis hipocampal. Estas nuevas neuronas pueden integrarse en los circuitos hipocampales o morir por mecanismos de apoptosis. El

significado funcional de la neurogénesis inducida por crisis no se conoce bien, pero se postula que pueden ejercer un efecto epileptogénico.

Existen hallazgos contradictorios entre los modelos crónicos y agudos de epilepsia (D'Alessio, Konopka et al. 2015). Así por ejemplo, se ha encontrado un aumento significativo de la actividad en el giro dentado en los modelos experimentales agudos de la epilepsia. Muy pronto tras la lesión aguda, en el giro dentado comienza la proliferación de nuevas neuronas y tras esto, su migración aberrante y su infiltración en el *hilus* y en la capa molecular, así como su integración anormal en la red de CA3. Por el contrario, en los modelos experimentales crónicos de epilepsia, la neurogénesis comienza retornar a su situación inicial a los dos meses en ratas, y alcanza la situación basal a los 5 meses. Más aún, las crisis repetidas en gran número reducen la proliferación del giro dentado, así como el número de nuevas neuronas que migran de una forma aberrante.

Diversos estudios del hipocampo humano han comunicado un aumento de la neurogénesis en pacientes con epilepsia temporal, basándose, fundamentalmente, en el incremento de marcadores de proliferación y diferenciación neuronal incluidos el ki-67, la doblecortina y la molécula de adhesión neuronal en su forma polisializada. Sin embargo, otros estudios no han encontrado evidencia de incremento de la neurogénesis (Engel, Schindler et al. 2011), o la han detectado sólo en pacientes pediátricos (Blumcke, Schewe et al. 2001).

Algunos han señalado que la dispersión de la capa granulosa no es un fenómeno relacionado con la neurogénesis sino con la migración anormal de células ya maduras a través del andamiaje de la glía radial (Fahrner, Kann et al. 2007).

Aunque la mayoría de los estudios de expresión de nestina en epilepsia se centran en el hipocampo, se ha comprobado también su sobreexpresión en el lóbulo temporal de pacientes con epilepsia resistente a fármacos, en relación directa a la duración de la enfermedad y la frecuencia de las crisis. Se ha sugerido que esta expresión de nestina está en relación a procesos de neurogénesis y de gliosis, dado que las células positivas a nestina coexpresan GFAP o MAP2. (Wang, Wang et al. 2009)

#### **3.3.4.4. NeuN**

Mullen y colaboradores descubrieron en el año 1992 un anticuerpo monoclonal (mAb-A60) que se unía específicamente con un antígeno nuclear específico de las neuronas. A este antígeno le denominaron antígeno de los núcleos neuronales (NeuN) (Mullen, Buck et al. 1992). Los estudios inmunohistoquímicos llevados a cabo han demostrado que se asocia exclusivamente con el tejido nervioso y que se encuentra presente en la mayor parte de las células del SNC, con raras excepciones: células de Cajal-Retzius en el neocórtex, algunas células cerebelosas (incluidas las de Purkinje), las neuronas de la oliva inferior, las células de la capa nuclear interna de la retina, las células ganglionares de la cadena simpática y las neuronas motoras gamma de la médula espinal. Se desconoce la razón por la que no se encuentra presente en estos tejidos (Gusel'nikova and Korzhevskiy 2015).

Se piensa que NeuN aparece durante la embriogénesis temprana de los neuroblastos postmitóticos y permanece en las neuronas diferenciadas a todo lo largo de su vida celular. Se localiza fundamentalmente en el núcleo, en las zonas de baja densidad de cromatina, unido a la matriz nuclear. In vitro se ha comprobado su unión al ADN. Estas características sugieren que NeuN es una molécula reguladora neuroespecífica, relacionada con la expresión del fenotipo neuronal (Dent, Segura-Anaya et al. 2010).

En el año 2009 un equipo de investigación, llevando a cabo un análisis de espectrometría de masas de los péptidos derivados de la *tripsinización* de la proteína, determinó la identidad molecular de NeuN y concluyeron que NeuN era la proteína Fox-3 (Kim, Adelstein et al. 2009). La proteína está compuesta de 374 aminoácidos y pueden existir cuatro isoformas a partir del empalme alternativo (*alternative splicing*) del ARNm. De forma significativa este equipo detectó una reacción cruzada de los anticuerpos A60 con la sinapsina I.

La secuenciación e identificación del gen que codifica la proteína NeuN ha permitido investigar las funciones que NeuN/Fox-3 desempeña en las neuronas. Se sabe que esta proteína interviene en el empalme alternativo neuroespecífico, proceso mediante el cual se obtiene a partir de un transcrito primario de ARNm distintas isoformas de ARNm, que pueden tener funciones diferentes e incluso opuestas. Se ha establecido

que el empalme regulado por NeuN/Fox-3 contribuye a la diferenciación de las neuronas en el sistema nervioso. Esta función debe ser tomada en cuenta cuando se utiliza NeuN como marcador neuronal (Duan, Zhang et al. 2016).

El uso de NeuN como marcador neuronal tiene las siguientes ventajas:

- NeuN se expresa exclusivamente en el tejido nervioso.
- NeuN no se expresa en progenitores neuronales inmaduros.
- La expresión de NeuN está ligada al núcleo celular.

En algunos estudios se ha señalado que la disminución en la expresión de NeuN es una señal de muerte neuronal (Davoli, Fourtounis et al. 2002). Sin embargo, la disminución en su expresión no siempre se asocia a muerte celular: se ha comprobado que la disminución en el tinte de NeuN puede ser consecuencia de una interrupción temporal en la expresión de la proteína por daño neuronal, como en la axotomía (McPhail, McBride et al. 2004), sin pérdida de la viabilidad celular, o por una pérdida de la capacidad de unión al anticuerpo monoclonal (Unal-Cevik, Kilinc et al. 2004).

## 4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 4.1. Hipótesis de trabajo

El espectro clínico-patológico de la ETM es muy amplio. Existe una correlación entre los distintos subtipos anatomopatológicos, la clínica y el pronóstico en el control de las crisis y en los efectos secundarios tras la cirugía. La inmunohistoquímica tiene relevancia en el diagnóstico y los resultados tras la cirugía de la ETM-EH.

### 4.1. Objetivos

---

#### 4.2. Objetivo general

Establecer los subtipos clínicopatológicos de la ETM mediante la aplicación de las técnicas de inmunohistoquímica, que permitan predecir un pronóstico favorable o desfavorable tras la cirugía, en el control de las crisis y en los efectos secundarios.

---

#### 4.3. Objetivos específicos

4.3.1. Establecer el papel de la inmunohistoquímica, y más concretamente de las proteínas nestina y neuN, en el diagnóstico, pronóstico y resultados de la cirugía de la ETM-EH (control de las crisis y morbilidad).

4.3.2. Establecer el papel pronóstico de la inmunohistoquímica, y más concretamente de las proteínas nestina y neuN, en la retirada de fármacos anticonvulsivos.

4.3.3. Establecer si existe correlación entre distintas noxas (encefalitis, meningitis, TCE), los hallazgos anatomo-patológicos (incluida la inmunohistoquímica) y el pronóstico de la cirugía (resultados en control de las crisis y morbilidad).

4.3.4. Establecer si existe relación entre la edad de inicio de las crisis, el tiempo de evolución de la epilepsia temporal y otras variables clínicas, con los hallazgos anatomopatológicos (incluida la inmunohistoquímica) y el pronóstico de la cirugía (resultados en control de las crisis y morbilidad).

- 4.3.5. Validar la clasificación de consenso de la ILAE de la ETM-EH y establecer su correlación con la clínica y resultados de la cirugía (control de las crisis y morbilidad).
- 4.3.6. Establecer la relación existente entre el estudio neuropsicológico de los pacientes y los hallazgos inmunohistoquímicos.
- 4.3.7. Establecer el valor pronóstico de las distintas exploraciones de la evaluación prequirúrgica en el control de las crisis
- 4.3.8. Determinar si existen factores clínicos, electrofisiológicos y de neuroimagen que puedan predecir los hallazgos histopatológicos, incluida la inmunohistoquímica.

## 5. MATERIALES Y MÉTODOS

### 5.1. Pacientes

Se analizaron de forma retrospectiva las historias clínicas y las muestras anatomopatológicas de 228 pacientes con epilepsia temporal intervenidos en nuestro centro entre los años 1993 y 2014. Las historias clínicas más antiguas se encontraban digitalizadas y se accedió a ellas a través del sistema de información hospitalaria. El resto eran accesibles a través de la herramienta electrónica corporativa de Andalucía *Diraya Clínica*.

En 7 de los pacientes no fue posible localizar las muestras de anatomía anatomopatológica.

De los 221 pacientes de los que se disponía de muestras de anatomía patológica, 141 fueron diagnosticados de forma cierta de esclerosis hipocampal, de acuerdo a la clasificación de consenso de la ILAE (Blumcke, Thom et al. 2013). El diagnóstico anatomopatológico de los restantes 80 pacientes se muestra en la tabla 6.

Se disponía de datos clínicos de 218 pacientes, aunque en 15 de ellos el seguimiento era inferior a los 2 años y fueron excluidos del estudio. Tres pacientes fueron sometidos 2 intervenciones. En conjunto, excluyendo aquellos diagnósticos que no correspondían a EMT-EH, y aquellos otros de los que no se disponía de datos clínicos o de un seguimiento adecuado, la población sujeto de estudio fue de 140 pacientes, 72 varones (51.4%) y 68 mujeres (48.6%). Al tratarse de una unidad de referencia, sólo un 27.9% de los pacientes residía en la provincia de Granada. Los datos clínicos fueron extraídos

	Frecuencia
Esclerosis hipocampal	141
Sin lesión histológica	11
☐ Tumores	34
Lesiones vasculares	11
☐ Displasia cortical	14
☐ Otras lesiones	10
☐ Tumores: gliales, gangliocitoma, ganglioglioma, DNET, subependimoma	
☐ Displasia cortical en neocórtex temporal	
☐ Otras lesiones: encefalitis, atrofias leves, calcificación distrófica, quiste aracnoideo y gliosis	

**Tabla 6.** Diagnósticos anatomopatológicos de la serie

de las historias clínicas de los pacientes e incluían las siguientes variables: sexo, fecha de nacimiento, antecedentes familiares de epilepsia, antecedentes personales, dominancia (lateralidad), edad de comienzo de las crisis, tipo y características de las crisis epilépticas, retraso psicomotor, antecedentes psiquiátricos y fármacos anticomociales consumidos.

## 5.2. Evaluación prequirúrgica

Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación prequirúrgica estándar, que incluía: historia clínica detallada realizada por un epileptólogo, RM craneal específica para estudio de epilepsia, estudios intercríticos de EEG (incluido el EEG en privación de sueño), videoEEG, SPECT intercrítico y/o tomografía de positrones (PET) cerebral con fluordesoxiglucosa-

F18 y evaluación neuropsicológica. La evaluación neuropsicológica llevada a cabo en nuestra Unidad se ha descrito con anterioridad (Arnedo, Espinosa et al. 2006). El SPECT fue utilizado inicialmente en el protocolo de evaluación prequirúrgica, pero fue sustituido con posterioridad por el PET cerebral. En casos seleccionados se realizaron otras exploraciones: en 5 pacientes se realizó un SPECT crítico y en 11 pacientes se implantaron electrodos de foramen oval. No se realizaron tests de WADA. La evaluación prequirúrgica fue homogénea a lo largo del tiempo, siendo dirigida siempre por los mismos epileptólogos. Tras el estudio prequirúrgico, los pacientes fueron presentados en un comité de epilepsia. A aquellos a los que se consideró candidatos idóneos para la cirugía se les realizó el consentimiento informado.

	n	Porcentaje
Almería	11	7,9
Cádiz	11	7,9
Córdoba	11	7,9
Granada	39	27,9
Huelva	2	1,4
Jaén	19	13,6
Málaga	14	10,0
Murcia	1	,7
Sevilla	11	7,9
Melilla	2	1,4
Total	121	86,4
Sin datos	19	13,6
Total	140	100,0

**Tabla 7.** Procedencia de los pacientes

---

### 5.2.1.Video-EEG

Los estudios de videoEEG fueron realizados con 2 equipos de registro vídeo-EEG sincronizado de 40 canales para registros con electrodos de superficie y 128 canales para registros con electrodos invasivos. Como electrodos de superficie se utilizaron cucharillas de oro pegadas con colodión según el sistema internacional 10/20. En casos seleccionados se utilizaron electrodos esfenoidales o de foramen oval.

---

### 5.2.2.Protocolo de imagen de RM

El protocolo estándar de epilepsia incluía las siguientes secuencias de imagen prequirúrgica: SAG T1, COR FLAIR-T2, COR FSE T2 (3mm), COR T1 volumétrico de alta resolución (coronales perpendiculares al eje hipocampal), axial FSE T2 (5mm) (paralelo a hipocampo). Como secuencias adicionales se utilizaron: difusión, perfusión y espectroscopia.

En el seguimiento postquirúrgico, el protocolo incluyó las siguientes secuencias: SAG T1, COR FLAIR-T2, COR FSE T2 (3mm) COR T1 volumétrico de alta resolución (cortes perpendiculares al eje hipocampal), AXIAL FSE T2 (5mm) (paralelo a hipocampo).

La mayor parte de las imágenes fueron adquiridas con RM GE SIGNA 1.5T Hdx y Hde.

---

### 5.2.3.Imagen de SPECT/PET

Los procedimientos de Medicina Nuclear se desarrollaron de acuerdo a las guías de práctica clínica (Kapucu, Nobili et al. 2009, Varrone, Asenbaum et al. 2009, Setoain, Carreno et al. 2014).

#### ***5.2.3.1. Tomografía por emisión de positrones (PET) interictal con F18 fluorodeoxiglucosa (PET-FDG)***

##### 1. Preparación

- 1.1. Ayuno de 4-6 horas previo a la administración del radiofármaco. El paciente puede tomar su tratamiento habitual.

- 1.2. Medición de niveles sanguíneos de glucosa, óptimo < 160mg/dL.
- 1.3. Se recomendó la adecuada hidratación oral previa a la realización de la exploración.
- 1.4. Tras la administración del fármaco el paciente permaneció en reposo, en ambiente tranquilo y sin estímulos externos. Si se sospechaba un foco epileptógeno en la proximidad de la corteza occipital el paciente permaneció durante esta fase con los ojos cerrados.

## 2. Administración y dosis

- 2.1. En adultos se empleó una dosis fija de 10 mCi.
- 2.2. En edad pediátrica la dosis se ajustó por peso (tarjeta de dosimetría de la EANM v.1.5.2008).

## 3. Adquisición

- 3.1. La adquisición no se inició hasta 30 minutos después de la inyección del fármaco, siendo recomendable la adquisición entre los 30-60 minutos postinyección.
- 3.2. Si el paciente requirió sedación, ésta se inició lo más alejada en el tiempo a la inyección del trazador (al menos 20 minutos después).
- 3.3. El tiempo medio de exploración aproximado fue de 15-30 minutos, hasta adquirir 50-200 millones de eventos. En pacientes agitados o con limitaciones para permanecer en el equipo se requirió un mínimo de 10-15 minutos de adquisición.
- 3.4. Equipo Siemens Biograph 16; TC baja dosis: 50 mAs; 120kV. Adquisición en modo 3D.

## 4. Reconstrucción

- 4.1. Reconstrucción iterativa OS-OM: 6 it/21sub; matriz: 256x256. Grosor de corte de 3,4 mm. Corrección de atenuación por TC.

- 4.2. Reorientación acorde al eje órbito-meatal (OM) y óptimo temporal.
- 4.3. Superposición cuando fue posible con los estudios estructurales disponibles (TC o RM).

### ***5.2.3.2. Tomografía por emisión de fotón único (SPECT) de perfusión cerebral regional (SPECT-PCR) en fases ictal e interictal***

En los pacientes anteriores a la disponibilidad de equipo PET en el centro (2002) esta exploración era sustituida por la SPECT-PCR en fase interictal (véase a continuación).

#### 1. Preparación

- 1.1. Sobrehidratación previa y posterior a la realización de la exploración.

#### 2. Exploración interictal

- 2.1. Reposo neurosensorial durante 30 minutos previa a la inyección del trazador, ojos cerrados.

#### 3. Administración y dosis

- 3.1. En adultos se empleó una dosis fija de 20 mCi.
- 3.2. En edad pediátrica la dosis se ajustó por peso (tarjeta de dosimetría de la EANM v.1.5.2008).

#### 4. Adquisición

- 4.1. Según el radiofármaco empleado la exploración comenzó a los 60 min posinyección (Tc-99m-ECD) o a los 90 min posinyección (Tc-99m-HMPAO).
- 4.2. Si el paciente requirió sedación, ésta se inició lo más alejada en el tiempo a la inyección del trazador (al menos 20 minutos después).
- 4.3. El tiempo medio de exploración aproximado fue de 15-30 minuto. En pacientes agitados o con limitaciones para permanecer en el equipo se requirió un mínimo de 10-15 minutos de adquisición.

4.4. Equipo: Picker (Philips) Axis 3000. Tomogammacámara tricabezal. Colimación neurofocal de ultra-alta resolución. Modo “paso/parada”, muestro angular cada 2 grados, 35 min por paso, matriz de 128x128. Recuento estimado 50-70 kcts/seg.

## 5. Reconstrucción

5.1. Retrorreconstrucción filtrada. Filtro Butterworth: 6.0/0.35. Corrección de atenuación por el método de Chang.

5.2. Reorientación acorde al eje órbito-meatal (OM) y óptimo temporal.

5.3. Superposición cuando fue posible con los estudios estructurales disponibles (TC o RM).

El protocolo para la SPECT-PCR en fase ictal fue idéntico al mencionado, con la salvedad de que la inyección del trazador se hizo sincrónica (<15 seg.) al comienzo eléctrico de la crisis. Intervalos superiores a los 15 seg. determinaron considerar la exploración en fase posictal precoz. El tiempo de aclaramiento posinyección (60 a 90 min) permitió la estabilización del paciente en la unidad de Video-EEG y su posterior traslado a las instalaciones de Medicina Nuclear.

---

### 5.2.4. Evaluación neuropsicológica

El protocolo empleado en la Unidad de Cirugía de la Epilepsia en Granada trata de compatibilizar el análisis cuantitativo del déficit, que permite las comparaciones normativas, con una aproximación más cualitativa que tenga en cuenta las características intelectuales y socioculturales del paciente.

Antes de administrar el protocolo se realizó una entrevista clínica en la que se recogieron los datos personales, datos de la historia clínica neurológica y las principales quejas subjetivas acerca de la repercusión que la epilepsia tiene en la esfera cognitiva, emocional y social. La edad de inicio de las crisis y la medicación son variables a tener en cuenta en la interpretación de los resultados. Un inicio temprano ha podido originar una reorganización en las conexiones cerebrales que puede repercutir en el perfil neuropsicológico, diferenciándolo del que se obtiene

1. ESCALA DE DOMINANCIA MANUAL
  - Inventario de Edimburgo
2. ATENCIÓN
  - Selectiva y mantenida: Dígitos hacia atrás y Trail Making Test A
  - Dividida: Trail Making Test B
  - Control de interferencias: Test Stroop
3. MEMORIA
  - Memoria de Trabajo: Dígitos directos, Localización espacial (Weschler Memory Scale III en el caso de adultos, subtest de dígitos del WISC-IV para niños y adolescentes).
  - Verbal: Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC) (TAVECI en adolescentes).
  - Visual: Figura compleja de Rey y Reconocimiento de caras de la (Weschler Memory Scale III)
4. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO
5. LENGUAJE
  - Fluidez verbal: Test de fluidez verbal con consigna semántica y fonética.
  - Denominación: Test de Vocabulario de Boston
  - Comprensión: Token
6. FUNCIONES EJECUTIVAS: Además de la memoria de trabajo, de la atención dividida y de la capacidad para inhibir interferencias se exploran también:
  - Planificación y flexibilidad: Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin.
7. FUNCIONES PREMOTORAS:
  - Inhibición verbal, motora, go no go
  - Coordinación manual (pulgares y dedos y agitar manos)
  - Coordinación bimanual: Palma puño y coordinación recíproca
  - Alternancias motoras Luria
  - Alternancias gráficas
  - Reproducción de ritmos

**Tabla 8.** Pruebas administradas a todos los pacientes candidatos a cirugía. El protocolo se puede administrar tanto a adultos como a niños a partir de los 6 años

cuando la epilepsia incide en una edad más tardía y en un cerebro ya configurado. Por lo que respecta a la medicación, y a pesar de que los antiepilépticos de nueva

generación producen menos efectos secundarios, estos pueden estar presentes en pacientes con politerapia.

La elaboración del protocolo neuropsicológico se realizó atendiendo a una serie de consideraciones generales (Schachter and Schomer 1997):

- La memoria constituye el proceso central de la evaluación, dada la relevancia que las zonas anteriores y mediales del lóbulo temporal tienen en la adquisición y consolidación de nuevos aprendizajes (Helmstaedter, Grunwald et al. 1997, Hermann, Seidenberg et al. 1997). La memoria es evaluada en su componente verbal y visual, de manera inmediata y en recuerdo demorado, con tareas de recuerdo libre y de reconocimiento y explorando todas sus fases: adquisición, retención y recuperación del material aprendido. Debido a sus déficit en memoria los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal pueden presentar un peor rendimiento en algunos procesos relacionados con el lenguaje, tales como denominación y fluidez verbal, que en ocasiones persisten o pueden agravarse tras la cirugía (Martin, Loring et al. 1990).
- Se incluyó la evaluación de funciones frontales o ejecutivas, tales como memoria de trabajo, atención dividida, planificación y flexibilidad cognitiva para el cambio, razonamiento abstracto y lógico, por la repercusión y la interferencia que los focos temporales tienen sobre dichas áreas.
- Se seleccionaron tareas que evalúan el funcionamiento de los dos hemisferios con un doble objetivo: intentar contribuir a la orientación sobre la localización del foco y estudiar las posibles repercusiones que los focos unilaterales tienen sobre el funcionamiento del hemisferio contralateral. En general, las tareas con contenido verbal evalúan mejor las capacidades del lóbulo temporal izquierdo, mientras que las de contenido visual y visoespacial se adecuan mejor al procesamiento que realiza el hemisferio derecho (Pillon, Bazin et al. 1999). Este patrón de lateralización de funciones se ajusta menos, sin embargo, al funcionamiento de las regiones frontales (Junqué and Barroso 2009).

- Se exploraron tanto la esfera cognitiva como algunas variables emocionales (ansiedad y depresión) y los rasgos de personalidad. Es frecuente observar cambios emocionales y de personalidad en pacientes con epilepsia, hasta el punto de que en la literatura especializada se ha llegado a denominar “síndrome de personalidad de la epilepsia temporal” a un cuadro caracterizado por el incremento de religiosidad (Dewhurst and Beard 1970), alteraciones en el comportamiento sexual, hipergrafía y dependencia interpersonal (viscosidad) (Feinberg and Farah 1997). Se han comunicado también ataques de pánico, trastornos obsesivos-compulsivos, psicosis y ataques de rabia y agresión como consecuencia de epilepsias temporales. Algunos autores consideran que estas alteraciones pueden considerarse como consecuencia de la interferencia que los focos epilépticos producen sobre las conexiones del sistema límbico (Bear and Fedio 1977). Otros investigadores, sin embargo, piensan que los pacientes con epilepsia temporal no difieren de los que presentan otros tipos de epilepsias u otras neuropatologías (Devinsky and Najjar 1999) y consideran estos rasgos son consecuencia del aislamiento social que sigue provocando la estigmatización de la epilepsia y de las repercusiones que la impredecibilidad de las crisis tienen sobre la calidad de vida del paciente. En cualquier caso, lo que sí parece claro es que la presencia de trastornos de personalidad conlleva un riesgo mayor de originar complicaciones psiquiátricas tras la cirugía (Koch-Stoecker 2002).

### **5.3. Procedimiento quirúrgico**

La resección temporal anterior es la intervención que tradicionalmente se ha llevado a cabo en nuestra Unidad, con alguna modificación con respecto a la técnica previamente descrita en Montreal (Spencer, Spencer et al. 1984). Supone la extirpación de unos 4.5-5 cm de neocórtex en el hemisferio no dominante y unos 4 cm en el dominante, tratando de preservar la mayor parte de la circunvolución temporal superior.

El paciente se coloca generalmente en decúbito supino con el hombro elevado y la cabeza girada, con el vértex levemente inclinado hacia abajo, de modo que sea más fácil el acceso a las estructuras mediales. Se presta especial atención a la situación de la

cabeza por encima del plano cardiaco y a que las venas yugulares queden sin compresión. Habitualmente preferimos una incisión en interrogación con el límite superior a la altura de la línea temporal superior y el anterior en la línea de implantación del pelo. El punto inferior se encuentra un centímetro anterior al trago, por encima del arco cigomático, y el posterior anterior a *pinna*. En los casos iniciales de nuestra serie se realizaba una craneotomía *craneoplástica*, de modo que el colgajo óseo se fractura a nivel del pterión y se replegaba suspendido del músculo temporal. Con una gubia se extirpaba la porción restante de la escama del temporal hasta el suelo de la fosa media. Con posterioridad, se prefirió el colgajo libre de hueso ya que permitía tener un acceso más basal y anterior. La apertura de la dura madre se realiza en U hacia el pterión y, tras el corte, se repliega. Tras medir el límite de la lobectomía desde la punta del lóbulo temporal, que queda siempre medial con respecto a la vena de Labbé, se realiza la resección subpial mediante coagulación bipolar y aspiración, respetando la sustancia blanca para no afectar a las radiaciones ópticas y sin realizar la apertura del ventrículo. Con posterioridad, se procede a realizar la resección del uncus y de la amígdala, entrando finalmente en el ventrículo. Generalmente la resección del uncus se amplía hasta tener visión de unos 2 cm del tercer par ocular. Se continúa con la apertura del ventrículo hasta exponer la fisura coroidea, que es abierta separando la fimbria. La separación de la fimbria permite visualizar las arterias hipocampales. La fisura coroidea es ampliada en dirección anterior e inferior hacia el espacio ocupado por el uncus resecaado, de tal modo que se desconecta la cabeza del hipocampo. La resección lateral del hipocampo se realiza más allá de la eminencia colateral, asegurando la extirpación de la corteza entorrinal. Tras la sección de las arterias hipocampales se reseca el hipocampo en bloque. A menudo con una pinza de Ham se extirpa el resto del cuerpo o cola del hipocampo tratando de llegar a una resección completa o, al menos, de los 2/3 anteriores. De forma sistemática, se envían a anatomía patológica muestras del opérculo temporal, del uncus, de la amígdala y del hipocampo. Tras una hemostasia cuidadosa, se cierra la dura con sutura continua y el resto de planos según la técnica neuroquirúrgica habitual (ver figura 9).

Los cuidados del perioperatorio están protocolizados e incluyen: el uso de corticoides, la profilaxis antibiótica, la prevención de la trombosis venosa profunda, la

reintroducción precoz de la medicación anticomicial y, en aquellos casos que sea necesario, el uso de anticomiciales por vía intravenosa. El uso de los anticomiciales en el perioperatorio ha sido tratado previamente por nosotros con anterioridad (Dominguez-Paez, Herranz-Fernandez et al. 2012).

## 5.4. Seguimiento de los pacientes

El seguimiento medio de los pacientes fue de 104,17 meses con una desviación típica de 56,60 meses.

### Clasificación postquirúrgica de la ILAE

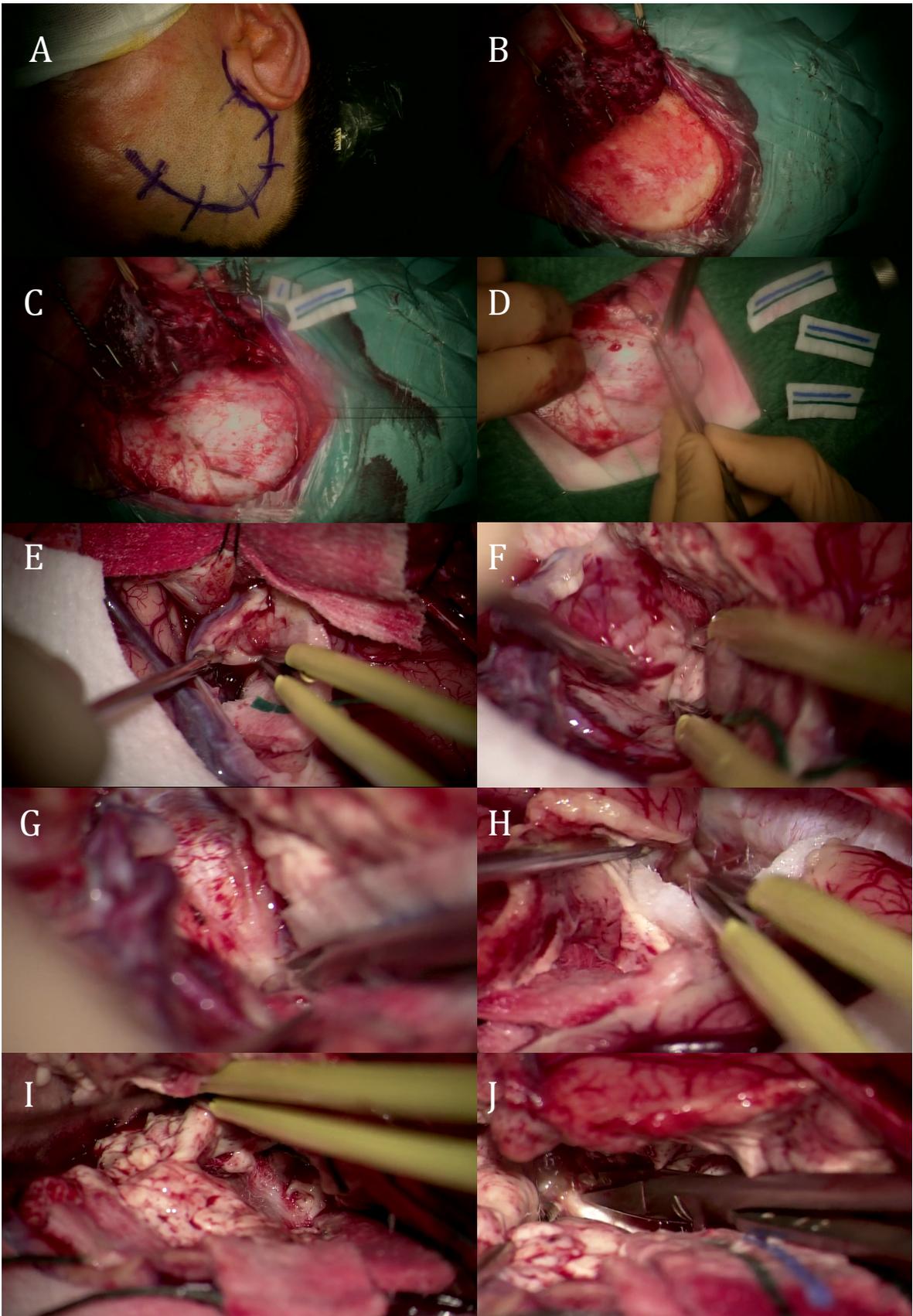
1. Sin crisis. No auras
2. Sólo auras
3. Entre 1-3 crisis al año con/sin auras (las auras se incluyan aparte)
4. De 4 días de crisis/año a un 50% de reducción de crisis sobre el número previo, con/sin auras
5. De reducción menor al 50% a un 100% de incremento de los días con crisis, con/sin aura
6. Más del 100% de aumento de días con crisis sobre la situación previa

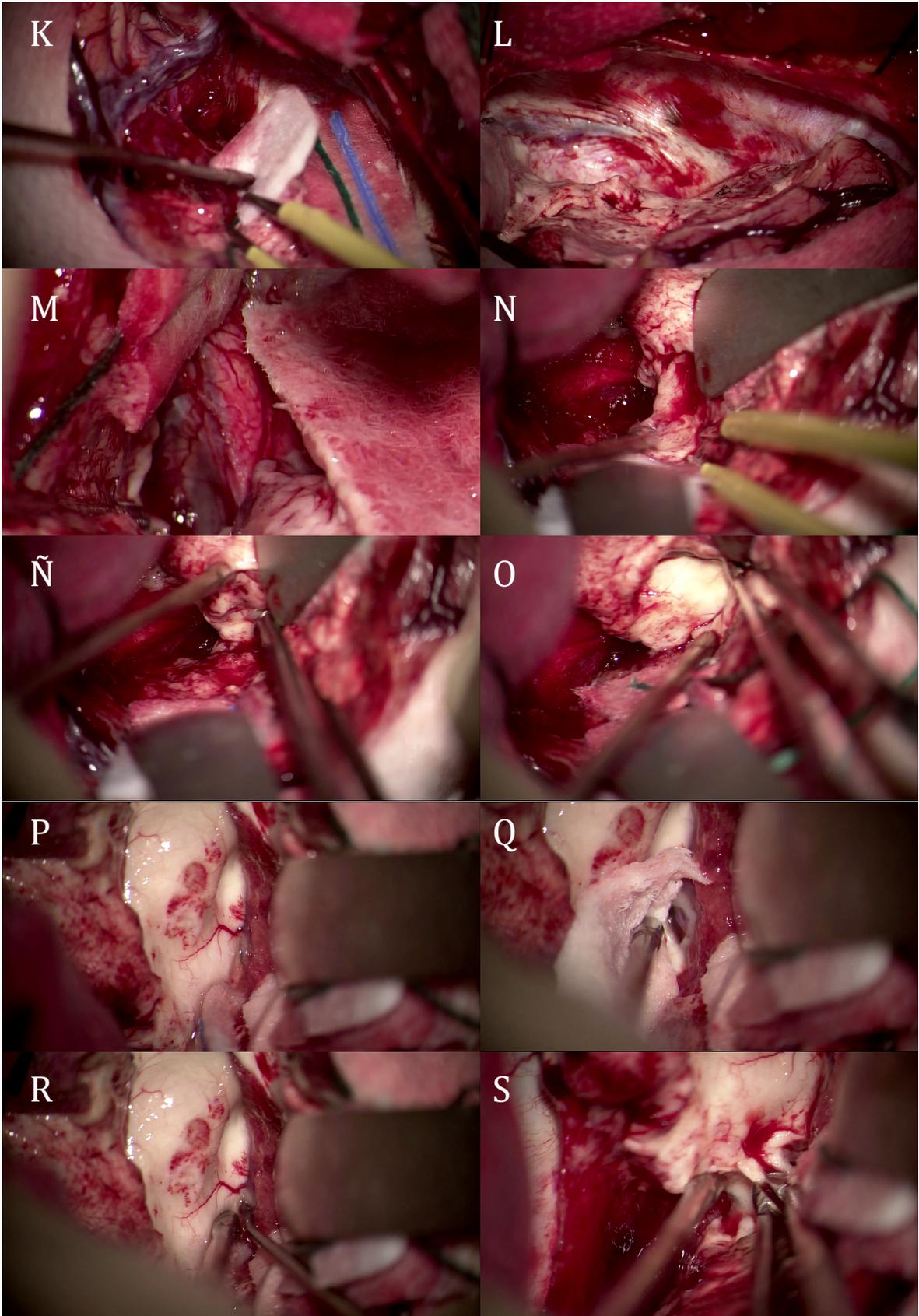
**Tabla 9. Clasificación postquirúrgica de la ILAE.** Wieser HG, Blume WT, Fish D et al. Proposal for a new classification on outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. ILAE Commission report. *Epilepsia* 2001;42 (2):282-6

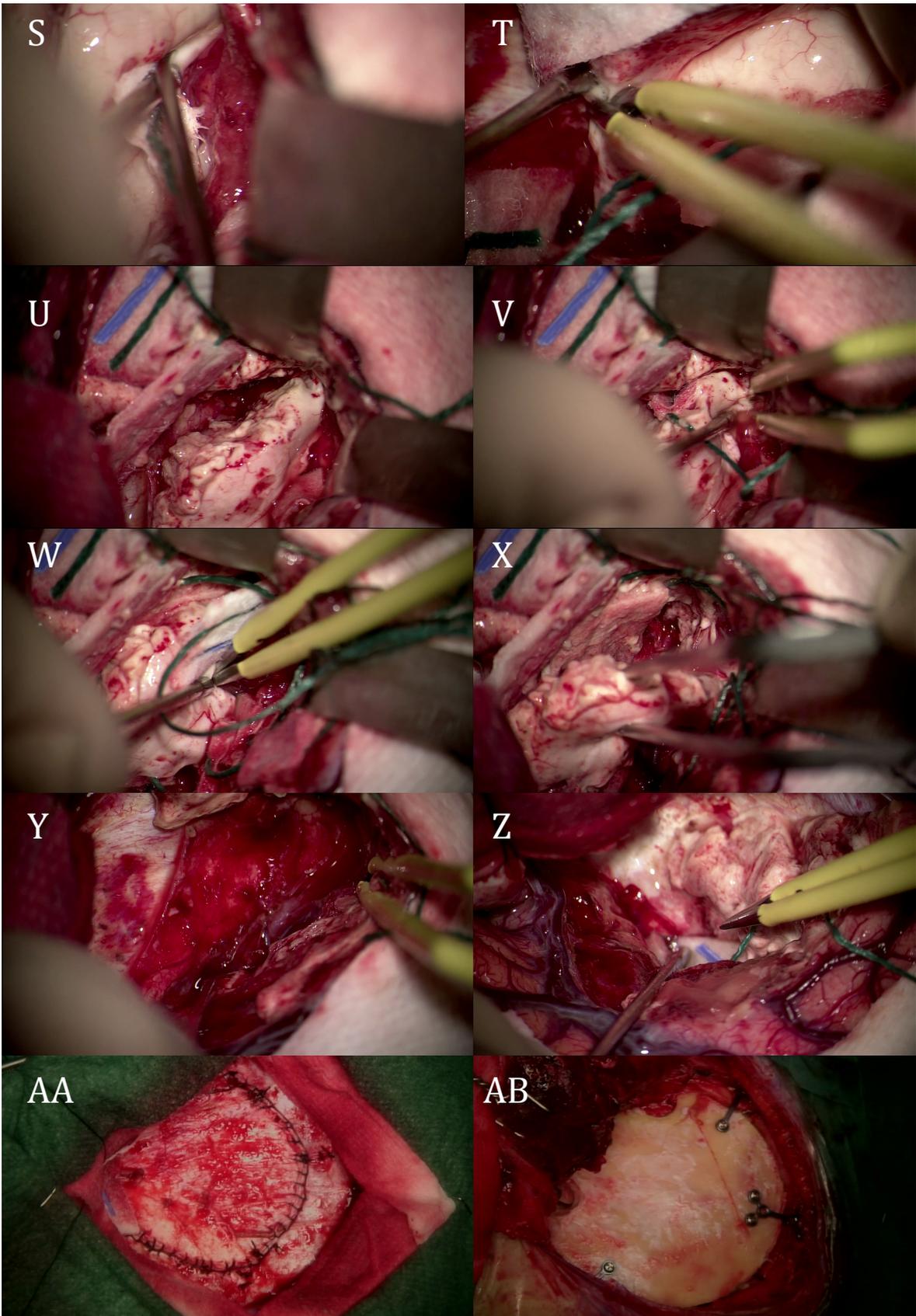
Los objetivos del seguimiento de los pacientes tras la cirugía fueron los siguientes:

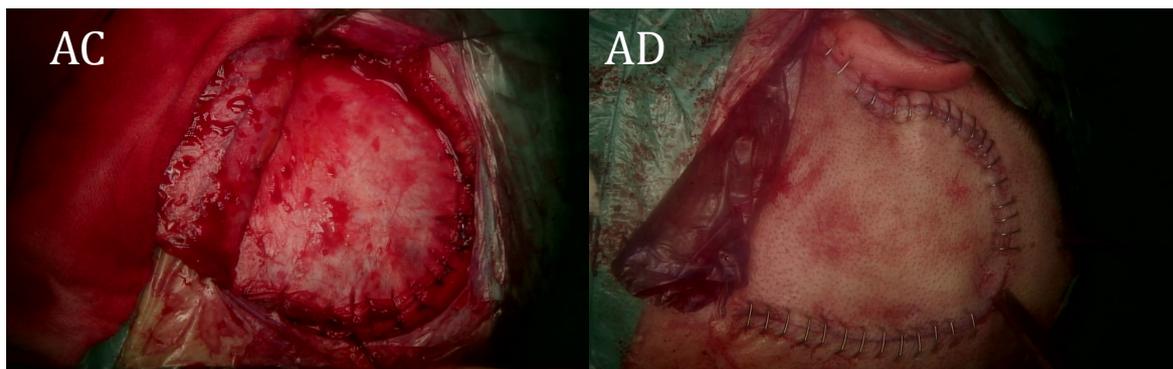
- Detección de efectos adversos de la cirugía que hayan pasado desapercibidos en los primeros días tras la cirugía como déficits focales leves, alteraciones psiquiátricas, del lenguaje, de la memoria o déficits campimétricos que pueden beneficiarse de una rehabilitación precoz o de un tratamiento específico.

- Valoración de los resultados de la cirugía en cuanto al control de crisis: clasificación de Engel y de la ILAE (ver tablas 9 y 10).
- Valoración de los resultados de la cirugía en cuanto a la calidad de vida del paciente.
- Reajuste del tratamiento antiepiléptico teniendo en cuenta factores como la frecuencia de crisis post-cirugía, efectos adversos de los fármacos, resección realizada, presencia o no de actividad epileptiforme intercrítica tras la cirugía, factores individuales de cada paciente.









**Fig. 9. Lobectomía de la punta del lóbulo temporal y amígdalohipocampectomía según la técnica modificada de Spencer, tal y como se realiza en nuestro centro.** A. Incisión en interrogación para craneotomía temporal. B. Elevación del músculo temporal. C. Imagen de la duramadre tras la retirada del colgajo óseo. D. Durotomía. E. Resección subpial del opérculo temporal. F y G Resección temporal medial. H. Resección temporal lateral. I. Elevación del neocórtex respetando la sustancia blanca temporal. J. Sección de la pia basal y escisión del lóbulo temporal. K. Visión de la ínsula y, a través de la *pia*, de la arteria cerebral media. L. Imagen de la fosa temporal. M. Visión del 3er. par a través de la aracnoides tras resección del uncus. N. Extirpación de la amígdala. Ñ. Apertura del ventrículo. O. Visión de la cabeza del hipocampo y resto de la amígdala. P. Imagen de la cabeza y cuerpo del hipocampo, plexo coroideo y fisura coroidea. Q. Apertura de fisura coroidea y, bajo ella, la arteria coroidea. R. Avance anterior de la fisura coroidea hacia el uncus. S. Liberación medial de la cabeza del hipocampo. Separación de la fimbria. T. Disección lateral de la cabeza del hipocampo. U. Progresión de la disección lateral, a la altura de la eminencia colateral hasta la cola hipocampal. V. Sección del hipocampo a la altura de la cola del hipocampo. W. Sección de los vasos hipocampales. X. Extirpación del hipocampo. Y. Imagen de la *cisterna ambiens* y de la arteria cerebral posterior tras la extirpación del hipocampo. Z. Imagen final del lóbulo temporal tras la escisión del lóbulo temporal, amígdala e hipocampo, respetando la sustancia blanca temporal. AA. Cierre de la duramadre con sutura continua. AB. Colocación del colgajo óseo y fijación con plaquitas y tornillos. AC. Cierre del músculo temporal con sutura reabsorbible. AD. Cierre de la piel.

Como norma general, los pacientes fueron revisados atendiendo al siguiente calendario (meses transcurridos desde la intervención quirúrgica):

- 1 mes: revisión conjunta en Neurocirugía/Neurología. Historia clínica con especial atención a efectos adversos de la cirugía, impresión subjetiva de capacidad de memoria y lenguaje. Calendario de crisis. Exploración neurológica completa.
- 3 meses: revisión en Neurología con EEG basal. Calendario de crisis.
- 6 meses: revisión en Neurología con RM craneal post-cirugía. Calendario de crisis. Exploración neurológica completa.
- 12 meses: revisión en Neurología con evaluación neuropsicológica post-cirugía +/- EEG basal. Calendario de crisis.

### Escala modificada de Engel

CLASE I: Libre de crisis incapacitantes (excluido periodo postoperatorio, 1 mes)

- A. Completamente libre de crisis después de la cirugía
- B. Sólo crisis parciales simples
- C. Algunas crisis después de la cirugía pero libre de ellas desde al menos dos años
- D. Crisis generalizadas sólo con retirada de anticonvulsivos

CLASE II: Esporádicas crisis incapacitantes (casi libre de crisis)

- A. Inicialmente libre de crisis pero ahora esporádicas
- B. Esporádicas crisis desde la cirugía
- C. Crisis inicialmente más frecuentes pero en los dos últimos años esporádicas
- D. Sólo crisis nocturnas

CLASE III: Mejoría significativa

- A. Reducción significativa del número de crisis
- B. Intervalos prolongados libres de crisis por un tiempo superior a la mitad del periodo de seguimiento pero no superior a dos años

CLASE IV: No mejoría significativa

- A. Reducción significativa de las crisis (entre 50-90%)
- B. No cambio apreciable
- C. Empeoramiento de las crisis

- 18 meses: revisión. Calendario de crisis.

- 24 meses: revisión. Calendario de crisis.

- A partir de los 24 meses. Revisión cada 6, 9 o 12 meses dependiendo de factores como:

- El paciente está libre de crisis o no.

- Se están realizando cambios de medicación o no.

En aquellos pacientes sin crisis, la retirada de medicación comenzó a realizarse a partir del año, retirando en primer lugar aquellos fármacos de más efectos secundarios y dejando en último lugar la retirada de las benzodiazepinas. El EEG postquirúrgico se utilizó como elemento de apoyo, no vinculante, a la retirada de medicación.

**Tabla 10. Escala de Engel modificada.** Engel J, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J, ed. Surgical Treatment of the Epilepsies. 2nd ed. New York, NY: Raven Press; 1993:609-621

## 5.5. Análisis neuropatológico

---

### 5.5.1. Material para estudio anatomopatológico

Se incluyeron en el estudio las muestras quirúrgicas obtenidas de un total de 214 pacientes remitidas a los servicios de Anatomía Patológica de los Hospitales Universitarios San Cecilio y Virgen de las Nieves de Granada entre los años 1993 y 2014. En general, la gran mayoría de las muestras correspondieron a lobectomía temporal con amigdalectomía e hipocampectomía unilateral.

### 5.5.2. Fijación y procesado macroscópico de las muestras

Las muestras se recibieron fijadas en formalina tamponada al 10%, siendo procesadas en su totalidad las correspondientes a amígdala, opérculo y uncus.

La inclusión del hipocampo fue completa tras la realización de cortes seriados y orientados de manera que se realizaron cortes coronales para permitir la valoración de la estructura completa de GD, CA, subículo y corteza entorrinal.

Para la inclusión de corteza temporal se realizaron cortes perpendiculares a la superficie cortical, y se seleccionaron aquellas secciones que macroscópicamente mostraron alguna alteración en la diferenciación de las sustancias gris y blanca, áreas de adelgazamiento de la sustancia gris u otras alteraciones macroscópicamente perceptibles. En los casos donde no se observó ningún área de interés se procedió a la inclusión completa del tejido.

### 5.5.3. Inclusión en parafina, corte y tinciones convencionales

Una vez obtenidas las secciones macroscópicas, su inclusión en parafina se realizó en un procesador automatizado de tejidos (Excelsior TS, Thermo Scientific, Waltham, MA USA 02451) según procedimiento estándar, seguido de confección de bloques y realización de secciones en micrótomos Microm HM 340E (Microm GmbH, Walldorf, Germany) a 4 micras de espesor, que fueron coloreadas rutinariamente con

hematoxilina-eosina y tinción del ácido periódico de Schiff (PAS) según protocolo estándar para su observación por el patólogo.

---

#### 5.5.4. Procedimientos inmunohistoquímicos

El protocolo de diagnóstico histopatológico incluye, además de las tinciones histoquímicas de hematoxilina-eosina y PAS, los siguientes anticuerpos (ver tabla 11):

- NeuN (MAD-000468QD): anticuerpo monoclonal de ratón anti-NeuN obtenido de líquido ascítico purificado por cromatografía con proteína A y prediluido en tampón Tris, pH 7.6 con 1% BSA.
- Nestina (MAD-005062QD): anticuerpo policlonal de conejo anti-Nestina purificado mediante cromatografía de afinidad con proteína A y prediluido en tampón Tris, pH 7.6 con 1% BSA.
- CD34 (MAD-001613QD): anticuerpo monoclonal de ratón anti-CD34 obtenido de sobrenadante de cultivo, purificado por cromatografía de afinidad en proteína A y prediluido en tampón Tris, pH 7.6 con 1% BSA.

---

	PROCE DENCIA	TIPO	REFERENCIA	ESPECIFICIDAD
NeuN	Ratón	Monoclonal	MAD-000468QD	Núcleos de las neuronas postmitóticas, pericarion y procesos neuronales proximales en el cerebro adulto y fetal; su expresión está asociada a diferenciación neuronal terminal

---

Nestina	Conejo	Policlonal	MAD-005062QD	Células madre neuroepiteliales (durante la embriogénesis), retina, células endoteliales en médula espinal, células estrelladas, pericitos y células endoteliales en páncreas, células intersticiales de Cajal y muscular propia en el tracto gastrointestinal
CD34	Ratón	Monoclonal	MAD-001613QD	Precursores de médula ósea, los megacariocitos pueden mostrar positividad variable, la mayoría de células endoteliales (ausente en grandes vasos venosos y arteriales, sinusoides en bazo, hígado y placenta), los vasos linfáticos son generalmente teñidos de manera débil, células dendríticas parecidas a fibroblastos localizadas en espacios porta del hígado, en placas de Peyer, en la reparación de las heridas, en células musculares lisas puede hallarse variable grado de tinción
Calretinina	Conejo	Monoclonal	MAD-000315QD	Tejido nervioso central y periférico (muy característica de las neuronas gignates transitorias de Cajal-Retzius), particularmente en la retina y neuronas sensoriales, mesotelio normal y algunas células estromales secretoras del ovario y testículo humano.
Proteína ácida glial fibrilar (PAGF)	ratón	Monoclonal	MAD-000716QD	Astrocitos, células de la glía, y células endodimales, células de Schwann, células satélite y células gliales entéricas
Proteína básica de mielina (PBM)	Conejo	policlonal	MAD-002259QD	Oligodendrocitos, mielina de la sustancia blanca en el cerebro y médula espinal y en los nervios periféricos

SOX-2	Conejo	monoclonal	MAD-000521QD	La tinción nuclear está restringida a pocos tejidos normales, en particular es fuertemente expresada en el epitelio neuroectodérmico primitivo localizado alrededor de los ventrículos en SNC fetal. Con algunos anticuerpos policlonales es posible obtener positividad citoplasmática débil o moderada, a menudo granular, en la mayoría de los tejidos normales
Neurofilamentos	Ratón	monoclonal	MAD-000384QD	Axones de neuronas del sistema nervioso central y periférico
Proteína 2 asociada a microtúbulos (MAP-2)	Ratón	monoclonal	MAD-000527QD	Restringida al SNC y a los órganos derivados de la cresta neural (médula suprarrenal, órganos endocrinos): neuronas (en somas y dendritas, tiñendo axones de manera esporádica) y órganos neuroendocrinos (médula suprarrenal e islotes pancreáticos, algunos tejidos con función secretoria especializada muestran tinción puntiforme con refuerzo en borde apical (ej, pancreas exocrino, acinos de glándulas salivares y epitelio folicular tiroideo). Las células de linaje monocitario/macrofágico (histiocitos, células de Kupffer hepáticas) y el músculo esquelético muestran tinción citoplásmica granular débil. En órganos linfoides secundarios (ganglios linfáticos reactivos, bazo y amígdala) son positivas para MAP-2 las células foliculares dendríticas (FDCs).

**Tabla 11.** Listado de anticuerpos utilizados en los procedimientos inmunohistoquímicos.

- Calretinina (MAD-000315QD): anticuerpo monoclonal de conejo anti-Calretinina obtenido de sobrenadante de cultivo y prediluido en tampón Tris, pH 7.6 con 1% BSA.
- Proteína ácida glial fibrilar (PAGF) (MAD-000716QD): anticuerpo monoclonal de ratón anti-PAGF obtenido de supernadante y prediluido en tampón Tris, pH 7.6 con 1% BSA
- Proteína Básica de mielina (PBM) (MAD-002259QD): anticuerpo policlonal de conejo anti-proteína básica de mielina purificado y prediluido en tampón Tris, pH 7.6 con 1% BSA.
- SOX-2 (MAD-000521QD): anticuerpo monoclonal de conejo anti-Sox-2 obtenido de sobrenadante de cultivo y prediluido en tampón Tris, pH 7.6 con 1% BSA.
- Neurofilamentos (NF) (MAD-000384QD): anticuerpo monoclonal de ratón anti-Neurofilamentos obtenido de sobrenadante de cultivo y prediluido en tampón Tris, pH 7.6 con 1% BSA.
- Proteína 2 asociada a microtúbulos (MAP-2) (MAD-000527QD): anticuerpo monoclonal de ratón anti-MAP-2 obtenido de sobrenadante de cultivo purificado y prediluido en tampón Tris, pH 7.6 con 1% BSA.

#### ***5.5.4.1. Desenmascaramiento antigénico***

Para la realización de una correcta tinción inmunohistoquímica, fue necesario desparafinar el tejido con desenmascaramiento por calor de los antígenos para facilitar su inmunotinción. El proceso se realizó en módulos PT (Thermo Scientific, Waltham, MA USA 02451) a temperatura de 95°C durante 20 minutos:

- todas las muestras para inmunotinción con nestina, PAGF, neurofilamentos y MAP-2, fueron sometidas a un baño de citrato a pH=6
- todas las muestras para inmunotinción con NeuN, CD34, calretinina, SOX-2 y PBM, fueron sometidas a un baño en EDTA a pH=8

#### **5.5.4.2. Inmunotinción**

Se ha empleado el procedimiento general de inmunoperoxidasa-polímero de la compañía *Máster Diagnóstica* (Master Polymer Plus Detection System (peroxidase) (Peroxidase) (Incl. DAB Chromogen), ref. MAD-000237QK).

Se realizaron lavados para eliminar restos de parafina y citrato/EDTA con agua templada y posteriormente buffer (TBS Tween20) para evitar el desecamiento, y se colocaron los portaobjetos en un inmunoteñidor automatizado (Autostainer 480 S-2D, Thermo Scientific, Waltham, MA USA 02451).

##### **5.5.4.2.1. Procedimiento de tinción**

El protocolo seguido para la tinción es el siguiente:

#### 1. Bloqueo de peroxidasa endógena:

- Solución de peróxido de hidrógeno (MAD-021540Q-125 ó MAD-021450Q), durante 10 minutos a temperatura ambiente y en oscuridad.
- Aclarar los portas en TBS 3 veces durante 5 minutos.

#### 2. Incubación del anticuerpo primario:

- Cubrir la sección tisular problema siguiendo las recomendaciones dadas por el fabricante para el uso de ese anticuerpo.
- Aclarar en TBS 3 veces durante 5 minutos.

#### 3. Incubación con el Amplificador de anticuerpos primarios:

- Aplicar dos gotas (100  $\mu$ L) del Amplificador a cada una de las muestras para cubrir completamente las secciones. Incubar a temperatura ambiente durante 15 minutos.
- Aclarar en TBS 3 veces durante 5 minutos

#### 4. Incubación con el Master Polymer Plus:

- Aplicar dos gotas (100  $\mu$ L) del micropolímero a cada una de las muestras para cubrir completamente las secciones. Incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos.

- Aclarar en TBS 3 veces durante 5 minutos.

#### 5. Revelado de la inmunotinción ( Preparación e incubación con sustrato/cromógeno)

Preparación de la mezcla sustrato/cromógeno: Añadir 1 gota de Cromógeno DAB concentrado a 1 ml de Tampón sustrato para DAB. Mezclar bien. Esta solución debe preservarse de la luz. En estas condiciones la solución es estable durante horas:

- Aplicar la mezcla sustrato/cromógeno a cada una de las muestras hasta cubrir completamente las secciones. - Incubar a temperatura ambiente durante 5 minutos.
- Lavar con agua destilada 3 veces durante 5 minutos.

#### 6. Intensificación de la tinción (este paso no es obligatorio)

- Aplicar el Potenciador de la DAB, de forma que cubra las muestras, durante 1-2 minutos a temperatura ambiente.
- Aclarar con agua destilada 3 veces durante 5 minutos.

#### 7. Contraste de la muestra

- Cubrir la muestra con hematoxilina para tinción de contraste, durante 1-2 min.
- Lavar bien con agua bidestilada o desionizada.

8. Aclarado y montaje - Después del lavado con agua, deshidratar por pasos sucesivos en alcohol de graduación creciente, aclarar y montar con medio de montaje permanente.

### ***5.5.5. Aplicaciones diagnósticas de los anticuerpos***

Las características principales de los anticuerpos para la nestina y el NeuN han sido recogidas en apartados anteriores. A continuación se describen de forma resumida las aplicaciones diagnósticas habituales de estos y otros anticuerpos en el laboratorio de anatomía patológica:

- **NeuN:** su expresión se encuentra restringida a los núcleos de las neuronas postmitóticas, pericarion y procesos neuronales proximales en el cerebro adulto y fetal. La expresión de NeuN está asociada a diferenciación neuronal terminal.

Algunas neuronas no son reconocidas por NeuN: células fotorreceptoras de la retina, células mitrales del tracto olfatorio, células ganglionares de las cadenas simpáticas, células de Cajal-Retzius de la capa 1 del cortex cerebral, células de Purkinje, neuronas del núcleo de la oliva y núcleo dentado. Asimismo las células gliales de todo tipo, pineocitos, células de la adenohipófisis, células satélites y de Schwann son normalmente negativas. Es un marcador tumoral neuronal ampliamente utilizado. NeuN es expresado en el componente neuronal de gangliogliomas, ganglioneuromas, enfermedad de Lhermitte-Duclos (gangliocitoma con displasia cerebelar), neurocitomas, en neuronas bien diferenciadas y en el componente semejante a oligodendrocitos presentes en los tumores neuroepiteliales disembrionarios. Puede presentarse positividad en subgrupos celulares en meduloblastomas (63/86 clásicos, 13/14 desmoplásicos, 11/13 anaplásico/células grandes, 1/1 nodular y 1/1 medulomioblástico). Preusser y colaboradores han informado que se puede detectar expresión nuclear aberrante (con o sin reactividad citoplasmática) de manera excepcional y focal en la mayor parte de variantes de tumores gliales (2/106 astrocitomas difusos; 4/115 glioblastomas, 4/41 oligodendroglioma anaplásico y de bajo grado con delección del cromosoma 1p y 9/107 ependimomas convencional y de células claras) excepto en el astrocitoma pilocítico. La expresión en más del 60% de las células en tumores gliales ha sido referenciado en casos puntuales (1 oligodendroglioma, 3 glioblastomas y 1 ependimoma de células claras entre más de 600 casos estudiados). NeuN frecuentemente es negativo en el componente neuronal de los tumores de células ganglionares en particular cuando morfológicamente es muy diferenciado.

- **Nestina** se expresa en el sistema nervioso central en células madre neuroepiteliales durante la embriogénesis. La Nestina se detecta en diferentes tipos celulares en la etapa embrionaria y adulta. La expresión inmunohistoquímica en tejidos adultos normales está restringida al SNC (giro dentado, células endoteliales), retina, células endoteliales en médula espinal, células estrelladas, pericitos y células endoteliales en páncreas así como en células intersticiales de Cajal y muscular propia en el tracto gastrointestinal. Se le atribuye un papel fundamental en la neurogénesis y en la respuesta frente al daño celular con re-expresión o regulación al alza en el SNC,

hígado, páncreas, músculo esquelético y tracto gastrointestinal. Es expresada en tumores del sistema nervioso central, células de Purkinje en la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, en el tumor estromal gastrointestinal (GIST) y en el dermatofibrosarcoma protuberans. Las neoplasias del SNC como astrocitomas (glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico), ependimomas, tumores neuroectodérmicos primitivos y astrocitoma pilocítico expresan en variable proporción nestina. También ha sido detectada en GIST, schwannomas, en el 30% de los adenocarcinomas ductales pancreáticos y en melanomas. La Nestina se ha propuesto como marcador de células madres. Este anticuerpo también puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial, en conjunto con otros anticuerpos (CD34 y factor XIIIa), entre dermatofibrosarcoma protuberans (Nestina +) y dermatofibroma (Nestina -).

- **CD34:** es detectado en precursores de médula ósea, incluyendo precursores normales linfoides o hematogonias, donde puede actuar como ligando de lectinas de dichas células con el estroma de la médula ósea. CD34 desaparece de la superficie de todas las series hematológicas durante la maduración. Los megacariocitos pueden mostrar positividad variable para CD34. Este anticuerpo muestra reactividad con la mayoría de células endoteliales, expresada en la superficie luminal y los procesos interdigitantes de membrana entre las células endoteliales, pero está ausente en grandes vasos venosos y arteriales. CD34 también está ausente en sinusoides en bazo y placenta. Los vasos linfáticos son generalmente teñidos de manera débil. CD34 es además expresado en células dendríticas parecidas a fibroblastos localizadas en espacios porta del hígado, en placas de Peyer, en la reparación de las heridas. En células musculares lisas puede hallarse variable grado de tinción. En neoplasias CD34 es detectado en blastos mieloides en síndromes mielodisplásicos y en la mayoría de los casos de leucemias mieloides agudas así como en los linfoblastos de las leucemias linfoblásticas agudas B. Los linfomas B de células maduras, las leucemias B y de células T son negativos para CD34. La mayoría de los tumores vasculares incluyendo hemangiosarcomas y sarcomas de Kaposi son positivos para CD34. Este anticuerpo marca el endotelio vascular y es de utilidad en el diagnóstico de tumores vasculares con un rendimiento superior que el factor von Willebrand y la aglutinina Ulex

Europeus 1. No obstante, sólo el 30% de los linfangiomas son positivos. CD34 es expresado en la mayoría de casos de dermatofibrosarcoma protuberans (mientras que el histiocitoma fibroso es negativo), tumor fibroso solitario, lipomas (particularmente el de células fusiformes) y liposarcomas, tumor estromal gastrointestinal (GIST) (fuerte positividad en el 80% de los casos coincidiendo con la expresión de CD117) y en variable proporción de meningioma. Expresión moderada es detectada en leiomiomas cutaneos y débil tinción puede ser observada en tumores de músculo liso de útero y partes blandas. De manera esporádica algún caso de miofibroblastoma expresa CD34. También Neurofibromas, neurofibrosarcoma y áreas B de Antoni de Schwanoma pueden teñirse. El 50% de los sarcomas epitelioides muestran patrón de tinción focal o generalizada para este antígeno. Focal tinción ha sido señalada también en los sarcomas sinoviales. CD34 puede ser excepcionalmente expresado en carcinomas de riñón, tiroides, sarcomas de células claras y melanomas.

- La **calretinina** se expresa de forma amplia en el tejido nervioso central y periférico, particularmente en la retina y neuronas sensoriales. Además se ha descrito su presencia en el mesotelio normal y algunas células estromales secretoras del ovario y testículo humano. Las proteínas de la familia "EF hand" junto a la de parvalbúmina y calmodulina ha sido de especial interés en el campo de la neurohistología para identificar diferentes tipos de neuronas. Baste mencionar que la expresión de calretinina es muy característica de las neuronas gigantes transitorias de Cajal-Retzius que gobiernan la diferenciación neuronal en el sistema nervioso embrionario y fetal. Aunque en el epitelio intestinal y del túbulo renal, la calbindina interviene de forma fundamental en la absorción de calcio dependiente de vitamina D. La función exacta de la calretinina tanto en el SNC como en las otras células que la contienen permanece sin aclarar, habiéndose postulado que interviene en la fisiología celular a modo de tampón de calcio, o como reguladora de la apoptosis. La positividad de este anticuerpo en mesoteliomas es muy elevada (más del 95% de sensibilidad) y por tanto su máxima utilidad es la identificación de este tipo de neoplasias y su diagnóstico diferencial con otros tumores malignos (más del 90% de especificidad cuando el objetivo concreto es diferenciar entre mesoteliomas y carcinomas metastásicos dentro de un amplio panel inmunohistoquímico de referencia). No

obstante se ha descrito positividad ocasional de otros tumores para calretinina como es el caso de ameloblastomas, tumores de los cordones sexuales y estroma del ovario y de células de Sertoli-Leydig de testículo.

- **Proteína ácida glial fibrilar:** este anticuerpo tiñe astrocitos, células de la glía, y células endoteliales. En el sistema nervioso periférico se tiñen las células de Schwann, células satélite y células gliales entéricas. Además de teñir astrocitos, células de la glía, y células endoteliales, este anticuerpo tiñe los tumores que derivan de ellas. Por lo tanto, este anticuerpo es especialmente útil para el diagnóstico diferencial de neoplasias de origen astrocitario, frente a otras neoplasias del sistema nervioso central, mediante técnicas inmunohistoquímicas.
- **Proteína básica de mielina:** La proteína básica de mielina se expresa en oligodendrocitos, mielina de la sustancia blanca en el cerebro y médula espinal y en los nervios periféricos. La proteína básica de mielina es bien conocida por su capacidad para inducir encefalomielitis alérgica experimental, una enfermedad mediada por linfocitos T, debido a hipersensibilidad retardada. Este anticuerpo policlonal está indicado para la identificación de células revestidas de vainas de mielina de las células nerviosas.
- **SOX-2** es requerido para el mantenimiento de las células progenitoras en el sistema nervioso central así como para mantener la expresión génica en otros órganos. En este sentido, SOX-2 tiene un papel principal en el control de la expresión de genes involucrados en el desarrollo embrionario como nanog, nestina, delta-cristalina, factor de crecimiento fibroblástico 4, factor 1 de transcripción de células embrionarias indiferenciadas y proteína 15 contenida en F-box. SOX2 tiene un importante papel en la reprogramación nuclear y en la generación de células madre pluripotenciales (iPSC). La tinción nuclear está restringida a pocos tejidos normales, en particular es fuertemente expresada en el epitelio neuroectodérmico primitivo localizado alrededor de los ventrículos en SNC fetal. Sin embargo con algunos anticuerpos policlonales es posible obtener positividad citoplasmática débil o moderada, a menudo granular, en la mayoría de los tejidos normales. Las mutaciones en este gen han sido asociadas con hipoplasia del nervio óptico y con el síndrome de

microftalmia tipo 3, una forma severa de malformación estructural ocular. SOX-2 se expresa de manera moderada o intensa en carcinomas embrionarios y en el componente neuroectodérmico primitivo (79% de los casos) presente en teratomas inmaduros. Los tumores del saco vitelino, seminomas, teratomas maduros, coriocarcinomas y neoplasias intratubulares de células germinales son negativos, al igual que todas las estructuras parenquimatosas no neoplásicas y estromales de los carcinomas embrionarios. SOX-2 es también preferencialmente expresado en tumores con fenotipo semejante a células basales como en carcinomas basales de la mama y puede jugar un papel importante en el mantenimiento de la menor diferenciación y de las características fenotípicas que presentan las células madre. SOX2 es un oncogén que sufre amplificación en carcinomas escamosos de pulmón y esófago. Las neoplasias escamosas del epitelio respiratorio pulmonar y cérvix se tiñen intensamente para SOX-2. Los estudios de hibridación genómica comparative demuestran amplificación de de 3q26 en carcinomas escamosos pulmonares pero no en adenocarcinomas de pulmón. No obstante, mediante inmunohistoquímica es posible revelar la expresión de SOX-2 en el 80% de los carcinomas escamosos y en el 10-50% de los adenocarcinomas de pulmón, lo que resta especificidad para el diagnóstico diferencial de estas dos entidades.

- Los **neurofilamentos** son un complejo de macromoléculas compuestas de tres polipéptidos designados como NF-L (68kDa), NF-M (155kDa) y NF-H (200kDa). Se encuentran en los axones de neuronas del sistema nervioso central y periférico, puesto que los neurofilamentos son proteínas estructurales, bioquímicamente muy estables, los anticuerpos frente a ellas son marcadores útiles para estudios de expresión neuronal, morfología, conectividad y patología. La presencia o ausencia de neurofilamentos en una variedad de tumores neuroendocrinos o de origen nervioso, proporciona información útil acerca del tipo celular que constituye el tumor, en particular es útil en el diagnóstico de neuroblastomas, meduloblastomas y retinoblastomas. Por otro lado, el patrón normal de neurofilamentos está alterado en algunas patologías tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de los cuerpos de Lewy, Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica lateral (enfermedad de Lou Gehrig). Las alteraciones en el patrón de expresión de neurofilamentos también

aparecen en la mayoría de axonopatías inducidas por tóxicos, tanto esporádicas como hereditarias.

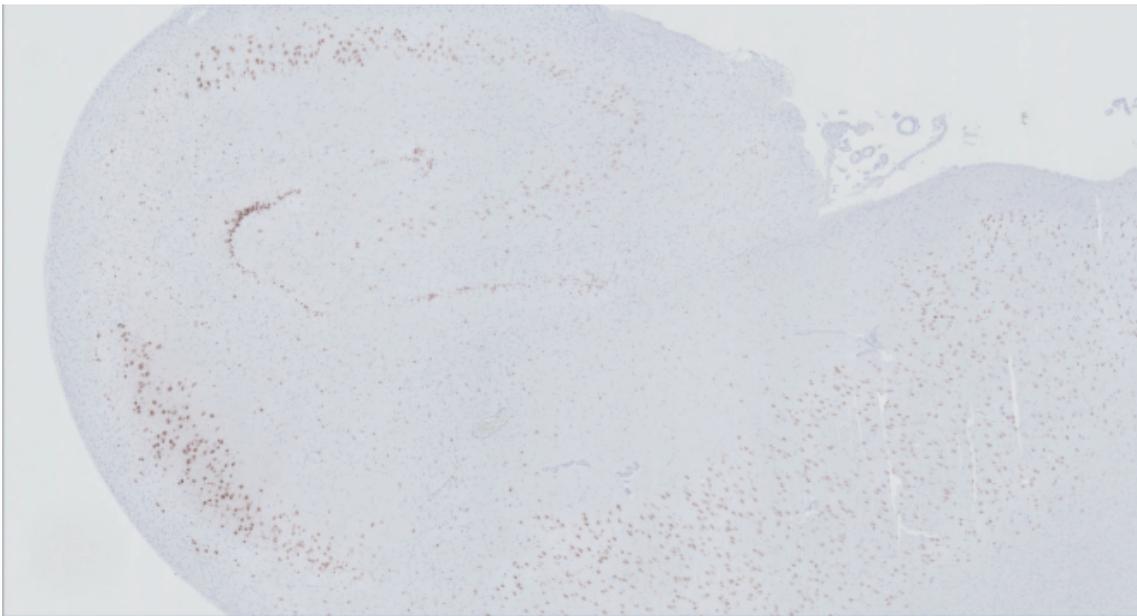
- **MAP-2** está asociado a neurofilamentos y filamentos de actina, lo que sugiere interacción entre dichos microtúbulos y los filamentos del citoesqueleto. La expresión de MAP-2 está esencialmente restringida al SNC y a los órganos derivados de la cresta neural (médula suprarrenal, órganos endocrinos). Los tejidos y células normales que expresan MAP-2 de manera intensa en el citoplasma son las neuronas (en somas y dendritas, tiñendo axones de manera esporádica) y órganos neuroendocrinos (médula suprarrenal e islotes pancreáticos). Algunos tejidos con función secretoria especializada muestran tinción puntiforme con refuerzo en borde apical (ej, pancreas exocrino, acinos de glándulas salivares y epitelio folicular tiroideo). Las células de linaje monocitario/macrofágico (histiocitos, células de Kupffer hepáticas) y el músculo esquelético muestran tinción citoplásmica granular débil. En órganos linfoides secundarios (ganglios linfáticos reactivos, bazo y amígdala) son positivas para MAP-2 las células foliculares dendríticas (FDCs). En neoplasias, MAP-2 es moderada o fuertemente expresada en tumores de origen neuronal y glial, en el 95-100% de los neuroblastomas primarios y metastáticos, lo que es de ayuda para el diagnóstico diferencial de otros tumores azules de células redondas (tumor de Wilms, tumor desmoplásico de células redondas tumor neuroectodérmico primitivo periférico PNET/sarcoma de Ewing y neoplasias hematopoyéticas) que son negativos; en el 100% de los ectomesenquimomas, y muestran positividad en algunos casos de sarcomas de células claras, sarcomas de Kaposi, xantogranuloma juvenil y tumor glómico. MAP-2 es positivo en el 100% de los carcinomas de Merkel, el resto de los carcinomas (mama, pulmón, tiroides, glándulas salivares); tumores de partes blandas incluyendo sarcomas de alto y bajo grado (adenosarcomas, angiosarcomas, dermatofibrosarcoma protuberans, fibrosarcomas...) y neoplasias benignas o con potencialidad de recidivar (Schwannoma, tumor fibroso solitario, tumor filodes, leiomioma, hemangioma, hemangioendotelioma, mixoma, tumor lipomatoso atípico, angiomiolipoma, tumor desmoide, histiocitoma fibroso) y neoplasias óseas (osteosarcomas) son negativos. En neoplasias pigmentadas, la expresión es variable, siendo mayor en nevus displásicos y melanomas de extensión

superficial que en nevos melanocíticos. MAP-2 es considerado un predictor positivo moderado de la progresión de de los melanomas de extensión superficial. MAP-2 puede ser de utilidad para identificar células ganglionares en las biopsias intestinales obtenidas para el despistaje de la enfermedad de Hirschsprung.

---

### 5.5.6. Interpretación de las lesiones

Las secciones histológicas e inmunohistoquímicas fueron interpretadas por especialistas en neuropatología (Drs. Raimundo García del Moral y Rosa Ríos con el apoyo del doctorando) empleándose el procedimiento de consenso para solventar las discrepancias diagnósticas existentes. La caracterización de las lesiones se realizó siguiendo los criterios establecidos por Blümcke et al. de 2012 y la clasificación de Blumcke, Thom et al. de 2013 (Fig. 10. Esclerosis hipocampal, en su *forma clásica*).



**Fig. 10. Esclerosis hipocampal clásica.** NeuNx02: Hipocampo con distorsión organizativa e intensa atrofia de la capa granular del GD, pérdida masiva en área CA4 (con conservación relativa de las neuronas grandes y pérdida >80%), afectación leve de CA3 donde se evidencia una pérdida <40%, conservación relativa de CA2 (pérdida <20% de las neuronas) y afectación focal de CA1 con un área de atrofia total (pérdida neuronal superior al 80%).

Tras la revisión detallada de las distintas secciones teñidas con hematoxilina-eosina (HE) se selecciona para estudio inmunohistoquímico (IHQ) el corte de hipocampo en el que la estructura aparece más completa y posibilita valorar todas las áreas de interés

(ya que la lesión se mantiene a lo largo del eje, el grado de esclerosis no varía notablemente de una sección a otra).

La valoración de la pérdida neuronal se realizó fundamentalmente en base a la tinción con NeuN, ya que su expresión se encuentra restringida a los núcleos de las neuronas postmitóticas, pericarion y procesos neuronales proximales en el cerebro adulto y fetal, por lo que la determinación cuantitativa del porcentaje de pérdida de neuronas frente al tejido normal es relativamente sencilla.

Como apoyo a la diferenciación de las distintas zonas de Lorente de Nó del hipocampo, los marcadores para neurofilamentos y MAP-2, que se encuentran en los cuerpos de las neuronas son muy útiles para valorar la disposición espacial de las neuronas persistentes, que varía en las distintas áreas del hipocampo en función a su relación con el GD.

La presencia de neuronas grandes que se marcan con calretinina (neuronas de tipo Cajal-Retzius) se limita a la zona CA4, y cuando el grado de atrofia es alto son frecuentemente las más resistentes, por lo que nos pueden ayudar a delimitar las áreas CA4 y CA3.

La PAGF, marcador glial, realza la presencia de gliosis reactiva, generalmente solapada con la expresión de SOX-2 en los núcleos de estas células.

En la valoración de la displasia se utiliza el mismo protocolo inmunohistoquímico que el referido anteriormente para a EH. Se valora la estructura en capas de la corteza en función de la localización y tamaño de las neuronas (marcadas con NeuN) respecto al del tejido normal.

No existe una clasificación específica para la displasia cortical en el hipocampo, por lo que el diagnóstico viene dado por la demostración de anomalías arquitecturales.

En los casos que incluyen corteza temporal, además de la estructura se valora la presencia de neuronas dismórficas y células balonizantes, de acuerdo a la descripción y clasificación de (Blumcke et al. 2011).

**Valoración de CD34:** Se consideró negativa la tinción de endotelios vasculares que es normal, y positiva la tinción a CD34 cuando se evidenciaba algunos de los siguientes 3 patrones de tinción (Deb et al. 2006 y Blümcke et al. 1999):

- solitario: células aisladas con tinción en superficie y procesos distales
- *clúster*: grupos de células a veces con células satélite en periferia
- difuso: áreas de tinción donde no se pueden identificar procesos ni cuerpos celulares

**Valoración de Nestina:** se consideró positiva la tinción de nestina cuando podía identificarse alguno de los siguientes tipos celulares (Kruglyakova, Khovryakov et al. 2005, Hendrickson, Rao et al. 2011, von Bohlen und Halbach 2011) valorándose como negativa la tinción de fondo neuropílico en los casos en los que no se podían identificar cuerpos celulares:

- células con fenotipo de glía radial: cuerpos celulares localizados en la capa subgranular cuyo proceso largo atraviesa la capa molecular ramificando hacia el estrato lacunoso.
- células bipolares: localizadas en el hilio del gyrus dentate
- células dendríticas pequeñas: localizadas en el hilio de gyrus dentate y área CA3
- células astrocito-like: localizadas en el estrato lacunoso
- células de localización subependimaria

## 5.6. Análisis estadístico

El análisis estadístico realizado ha sido el siguiente:

- Análisis descriptivo. Las variables numéricas se han expresado como media y desviación típica; las categóricas como frecuencias absolutas y relativas.
- Análisis bivalente. Para analizar las posibles relaciones entre las variables cualitativas se ha utilizado el test chi-cuadrado de Pearson o Fisher en los casos en los que no se cumplieron las condiciones de aplicabilidad. Para las variables numéricas se utilizó el

test t de Student o Mann-Whitney en los casos no paramétricos. En los casos de más de dos grupos se ha utilizado el test de Kruskal-Wallis. La normalidad de los datos se contrastó con el test de Kolmogorov-Smirnov. Para todos los análisis se ha considerado significativo un valor  $p < 0.05$ . Los datos se han analizado con el software IBM SPSS Statistics 19.

- Análisis multivariante: se ha realizado un modelo de regresión logística multivariante para predecir la ausencia de crisis, considerando como variables predictoras aquellas con significación estadística en el análisis bivariante. El método de selección de variables ha sido por pasos sucesivos hacia atrás, considerando en cada paso como criterio de entrada un valor  $p < 0.05$  y como criterio de salida  $p < 0.1$ . Para cada variable se ha calculado la OR y el intervalo de confianza al 95%. Se ha calculado la curva ROC y el área bajo la curva para determinar la capacidad predictiva del modelo.
- El análisis de supervivencia se ha realizado con el método de Kaplan-Meier, y se ha utilizado el test de lo rank para compara las curvas de supervivencia entre los distintos grupos, considerando estadísticamente significativo un valor  $p < 0.05$

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Análisis descriptivo

#### 6.1.1. Variables clínicas

De los 140 pacientes que formaron parte del estudio, sólo 7 pacientes (5%) eran zurdos (lateralidad izquierda). Los resultados de las principales variables clínicas se muestran a continuación.

##### 6.1.1.1. Antecedentes personales y familiares

	Porcentaje
Antecedentes perinatales	10,7
Alteraciones del desarrollo	7
Convulsiones febriles	27,1
TCE	4,3
Infecciones del SNC	7,9
Otros	5,7

**Tabla 12.** Distribución de los antecedentes personales más frecuentes.

Se analizaron los antecedentes familiares y personales de epilepsia. Se consideraron antecedentes familiares si existía algún miembro de la familia con epilepsia en consanguinidad en primer y segundo grado. En relación a los antecedentes personales, se consideraron aquellos que podían haber influido como factores desencadenantes (*primer impacto*) de epilepsia de acuerdo a la literatura,

tales como: antecedentes perinatales, del desarrollo fetal, traumatismos craneoencefálicos y antecedentes de infecciones del SNC.

Treinta y tres pacientes (23.6% del total) tenían **antecedentes familiares de epilepsia** y casi la mitad de ellos (49,3%) algún tipo de **antecedente personal** relacionado con la epilepsia, tal y como se muestra la tabla 12. En relación a los antecedentes personales, 38 pacientes (27.1%) tuvieron convulsiones febriles.

##### 6.1.1.2. Tipos y características de las crisis

La edad media de comienzo de las crisis fue de 13,44 años ( $\sigma=9,94$ ). Casi la totalidad de los pacientes presentaron CPC (95%). Un 65.7% de los pacientes ( $n=92$ ) tenían más de

un tipo de crisis. Las CPS-auras aparecieron en el 15% de los pacientes (n=21). Igualmente, se analizó la presencia de crisis tónico-clónicas en la revisión de las historia clínicas de los pacientes: en algún momento, un 56.4% de los pacientes había tenido al menos una crisis con generalización secundaria (n=79). La frecuencia media de las CPC en el mes previo a la cirugía fue de 11,68 crisis ( $\sigma=18,278$ ), mientras que de las crisis parciales simples-auras fue de 6,90 crisis ( $\sigma=8,386$ ). En relación a las características de las crisis, las auras eran frecuentes (57,8%), predominando las epigástricas (34,6%). Los automatismos aparecieron en el 88.2% de los pacientes (n=120), en el siguiente orden de frecuencia: orales (68,4%), manuales (55,1%) y complejos (8,9%).

### 6.1.1.3. Consumo de fármacos anticomiciales

Se estudió el consumo de fármacos anticomiciales. En el periodo previo a la cirugía, todos los pacientes habían consumido al menos dos fármacos anticomiciales, con una media de 5,10 FAE ( $\sigma=1,847$ ) y un máximo de 10 FAE. En el momento de la cirugía, la media de consumo de fármacos de los pacientes fue de 2,64 FAE ( $\sigma=0.738$ ). Tras la cirugía el consumo medio de FAE fue de 1,47 ( $\sigma=1,027$ ), 1,38 ( $\sigma=1,096$ ) y 1,31 ( $\sigma=1,080$ ) a los 2, 5 años y en la última revisión, respectivamente. Aproximadamente el 59,3% de los pacientes dejará la medicación tras la cirugía. De ellos, 23 pacientes la reiniciarán de nuevo por reaparación de las crisis. Finalmente, serán 29 pacientes los que al final del seguimiento se encuentren sin medicación (24%).

### 6.1.1.4. Neuropsicología y psiquiatría

EGB	8
BUP	12
FP1	10
FP2	12
UNIV sin terminar	15
UNIV terminados	17

**Tabla 13.** Años de escolarización según estudios

En todos los pacientes se realizó un estudio neuropsicológico, pero sólo fue posible recoger los datos cuantitativos que permitieron un análisis descriptivo en 44 de ellos (31,4%) antes de la cirugía. El número medio de años de escolarización fue de 9,70 años ( $\sigma=3,67$ ), calculado de acuerdo a la tabla 13. El cociente intelectual medio previo a la cirugía fue de 89,5% ( $\sigma=20,21$ ). El resultado de la principales variables se muestran en la tabla 14.

	Boston	A1tave	A5tave	RLCP	RLP	Discrimin	PdReyimed	PdReydemor
N	42	44	44	44	44	43	44	44
Media	46,60	35,08	69,74	54,82	55,53	97,156	32,355	32,670
Desv.	7,408	14,71	21,69	24,10	28,11	7,300	20,805	18,536
Mínimo	33	,00	,00	,00	,00	81,800	2,777	,00
Máxim	59	68,75	100,0	93,75	100,0	109,091	100,00	100,000

**Tabla 14.** Resultados de la exploración neuropsicológica prequirúrgica. Test de Boston. Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC); recuerdo inmediato del primer ensayo (A1), recuerdo inmediato del quinto ensayo (A5). RLCP: recuerdo libre a corto plazo. RLP: recuerdo largo plazo. Discrimin: discriminación visual. PdRey: Test de la figura compleja de

La valoración neuropsicológica se correspondió con la lateralidad mostrada en el EEG en el 63% de los casos. En un 11% de los casos fue normal, en un 19% mostró afectación bitemporal y en el 3% sugería una afectación contralateral al EEG.

La tabla 15 muestra los resultados cuantitativos de los mismos test tras la cirugía. Desafortunadamente, sólo disponemos de estos datos para una veintena de pacientes.

En cualquier caso, desde el punto de vista clínico y cualitativo, en un 40% de los pacientes no se detectó un empeoramiento en memoria y lenguaje, en un 33% existió

	CI	Bos	A1tavec	A5tavec	RLCP	RLP	Discrim	PdReyimed	PdReydemor
N	11	20	21	21	21	21	21	21	20
Media	97,1	43,5	37,50	66,66	53,2	63,39	90,26	37,90	37,85
Desv.	15,9	12,9	19,66	25,64	29,9	27,33	22,99	19,63	15,44
Mínimo	69	0	0	0	0	12,50	0	0	1,39
Máximo	126	60	75	100	100	100,	104,54	91,67	72,22

**Tabla 15.** Resultados de la exploración neuropsicológica postquirúrgica. Bos: test de Boston. Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC); recuerdo inmediato del primer ensayo (A1), recuerdo inmediato del quinto ensayo (A5). RLCP: recuerdo libre a corto plazo. RLP: recuerdo largo plazo. Discrimin: discriminación visual. PdRey: Test de la figura compleja de Rey, inmediata y demorada

una mejoría y en un 26% existió un deterioro, catalogado como grave en el 6% de los casos.

La depresión fue la alteración psiquiátrica más frecuente, afectando al 9,3% de los pacientes antes de la cirugía. Tras la cirugía, el porcentaje de pacientes con historia en Salud Mental por síntomas depresivos, independientemente de que se iniciaran antes o después de la cirugía, fue del 22,4%.

## 6.1.2. Exploraciones complementarias

### 6.1.2.1. Resonancia magnética

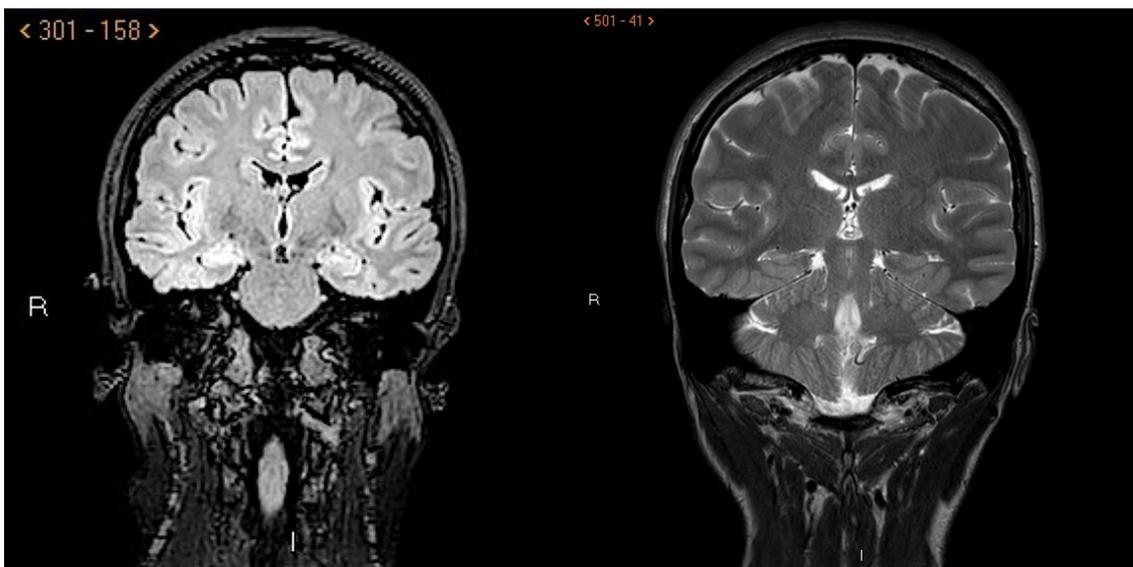
Hallazgos en la RM			
	Frecuencia	%	Porcentaje acumulado
Normal	11	8,1	8,1
Cavernoma	1	,7	8,8
Tumor	9	6,6	15,4
Displasia	4	2,9	18,4
ETM	102	75,0	93,4
Otros	4	2,9	96,3
Patología	5	3,7	100,0
Perdidos	4		
Total	140		

En todos los pacientes se realizó al menos una *resonancia magnética con estudio de epilepsia* previa a la cirugía. En 42 de los pacientes (30%) fue posible realizar un estudio volumétrico del hipocampo. Los principales hallazgos de la RM se muestran en la tabla 16.

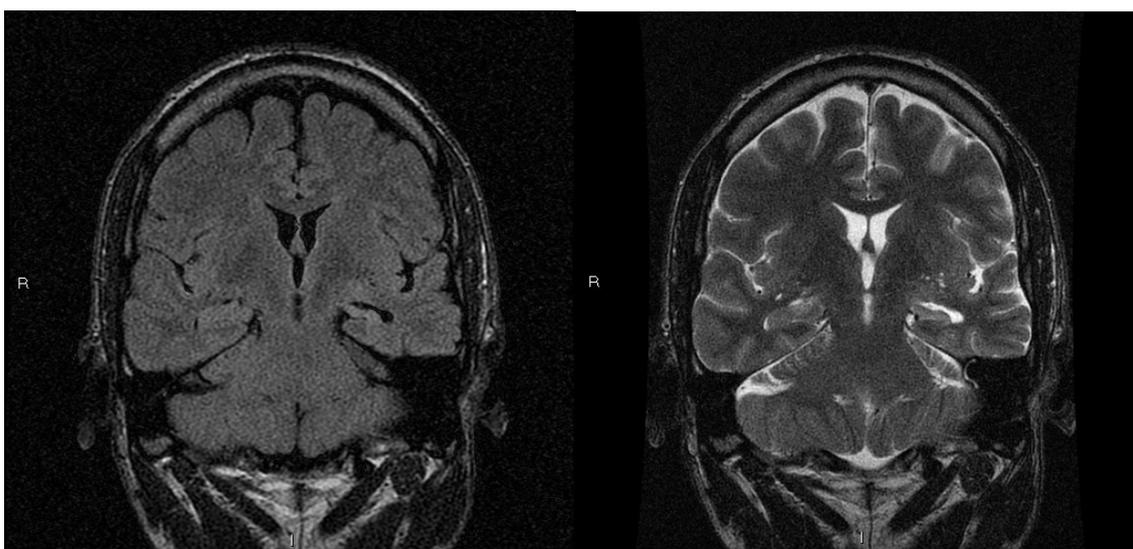
Teniendo en cuenta las alteraciones en volumen y señal de las estructuras mesiales, o la presencia de

**Tabla 16.** Hallazgos de RM en la serie de estudio

otras lesiones, la resonancia permitió *lateralizar* el origen de la epilepsia en el 90,5% de los casos (ver fig. 11 y 12): en el 36,5% de los casos (n=46) los hallazgos de RM sugerían un origen derecho y en el 54,0% (n=68) un origen izquierdo. En el 92,7% de los casos la lesión se localizó en el hipocampo (n=114).



**Figura 11.** Imágenes de RM 3T coronales potenciadas en *flair* (izquierda) y T2 (derecha) en el mismo paciente con EH derecha. Nótese el aumento de señal en *flair* y la disminución de volumen del hipocampo derecho en T2



**Figura 12.** Imágenes de RM 1,5T coronales potenciadas en *flair* (izquierda) y T2 (derecha) en un paciente con EH izquierda. Nótese el aumento de señal y la disminución marcada de volumen del hipocampo izquierdo

### **6.1.2.2. Estudios neurofisiológicos**

Todos los pacientes disponían de algún estudio de electroencefalografía. En el 71,4% de ellos se pudo además documentar la existencia de un estudio en privación de sueño.

El 85% de los pacientes disponían de estudio crítico (videoEEG), aunque sólo fue posible el análisis del mismo en 97 de ellos. Los principales hallazgos en el EEG intercrítico se muestran en la tabla 17, predominando las descargas epilépticas intercríticas unilaterales e ipsilaterales a los hallazgos clínicos y de RM (74,4% de los pacientes) y, en menor medida, las descargas epilépticas intercríticas bitemporales (16,5%). La figura 13 muestra un ejemplo de EEG intercrítico de un paciente con EH. La figura 14 muestra el mapeo de la actividad intercrítica del mismo paciente. La figura 15 muestra el mapeo de puntas y fusión con RM craneal.

**Localización de la actividad intercrítica en el EEG**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Normal	4	2,9	3,3	3,3
DEI temporal ipsilateral	90	64,3	74,4	77,7
DEI temporal bilateral	20	14,3	16,5	94,2
Temporal+Extratemporal	6	4,3	5,0	99,2
Temporal+generalizadas	1	,7	,8	100,0
Perdidos	19	13,6		
Total	140	100,0		

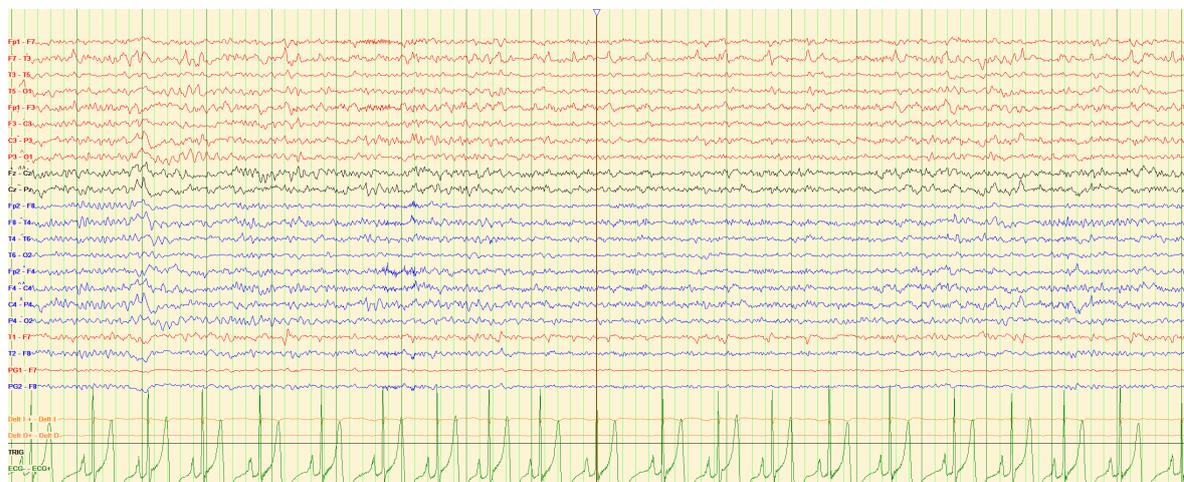
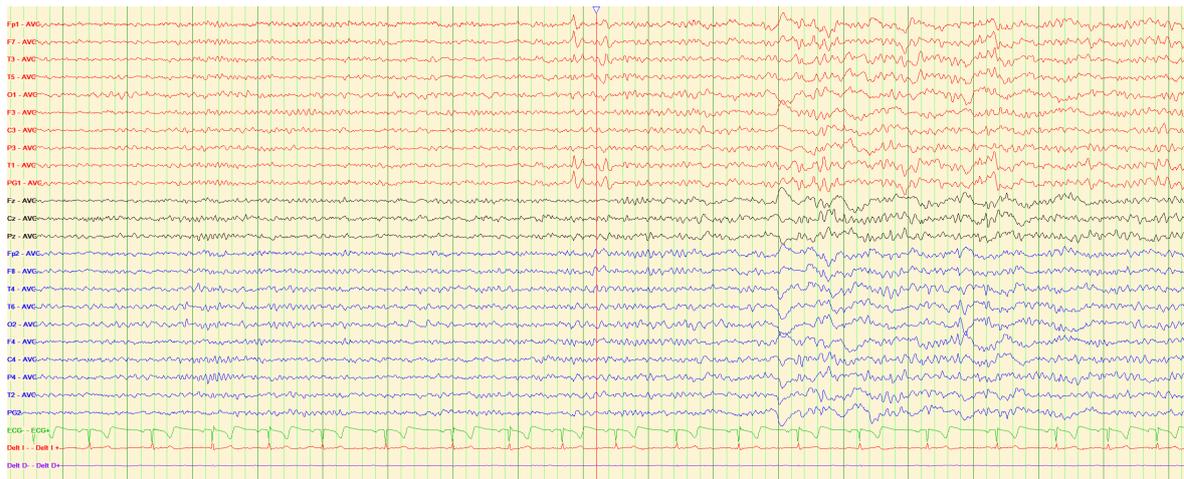
**Tabla 17.** Localización de la actividad intercrítica en el EEG. DEI: descarga epiléptica intercrítica

Los principales hallazgos en el EEG crítico se muestran en la tabla 18. En relación a la semiología durante las crisis, se consideró que existían datos clínicos localizadores en el 36,3% de los pacientes.

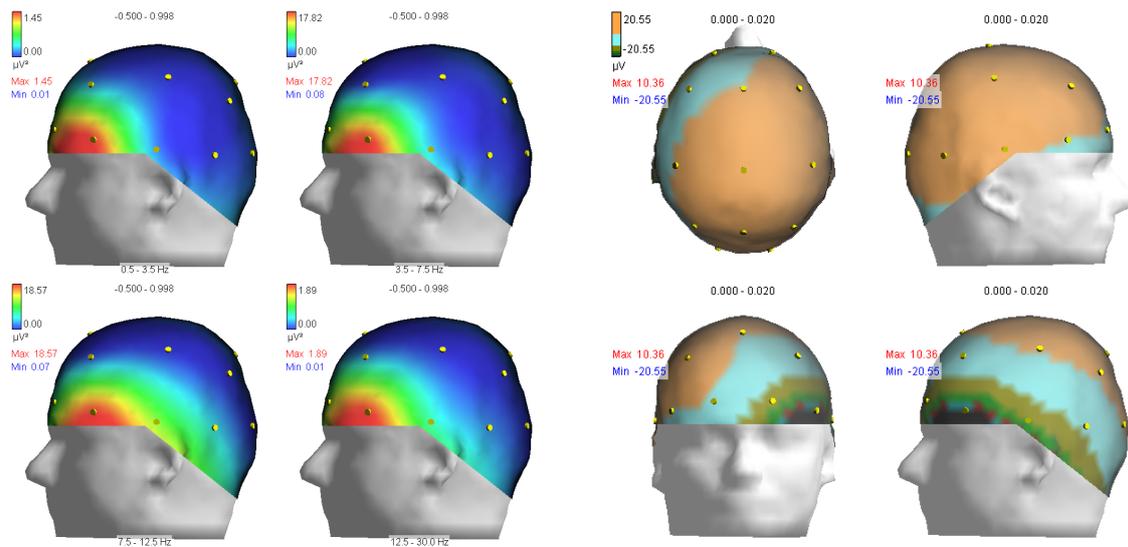
**Localización de actividad epileptiforme en el EEG crítico**

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Sin video-EEG	14	14,4	14,4
DEC locales sin difusión	57	58,8	73,2
DEC locales con difusión	19	19,6	92,8
DEC regionales	1	1,0	93,8
DEC bilaterales	6	6,2	100,0
Perdidos	43		
Total	140		

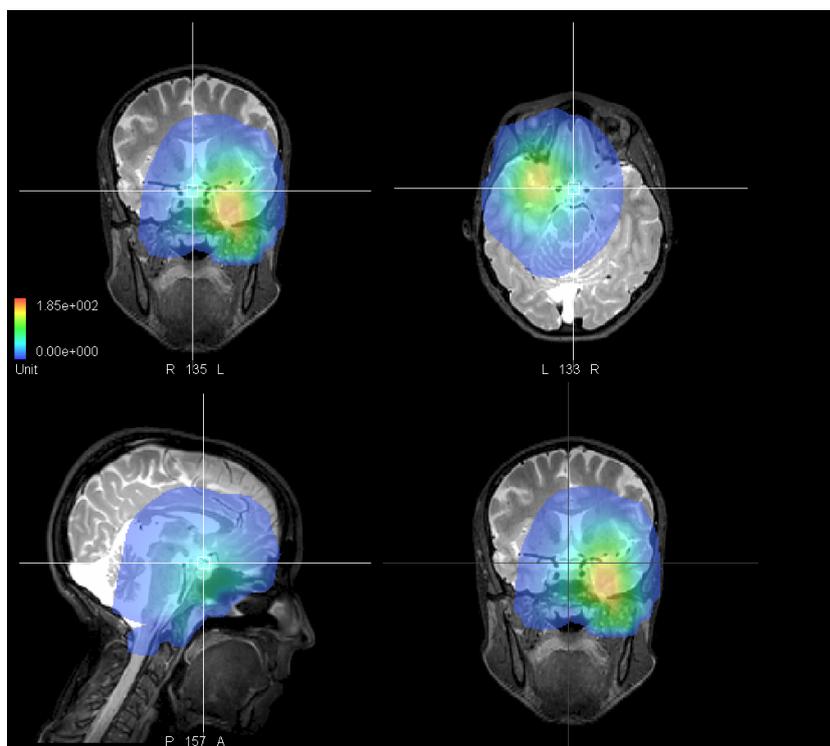
**Tabla 18.** Localización de la actividad epileptiforme en el EEG crítico. DEC: descargas epileptiformes críticas



**Figura 13.** Frecuentes grafoelementos epileptiformes , generalmente en forma de brotes de duración variable de tipo puntas y ondas agudas sobre electrodos temporales anteriores izquierdos (electrodos F7, T3, T1 y Pg1), que ocasionalmente difunden a regiones adyacentes (frontal y temporal posterior izquierdas), en un paciente con EH izquierda.

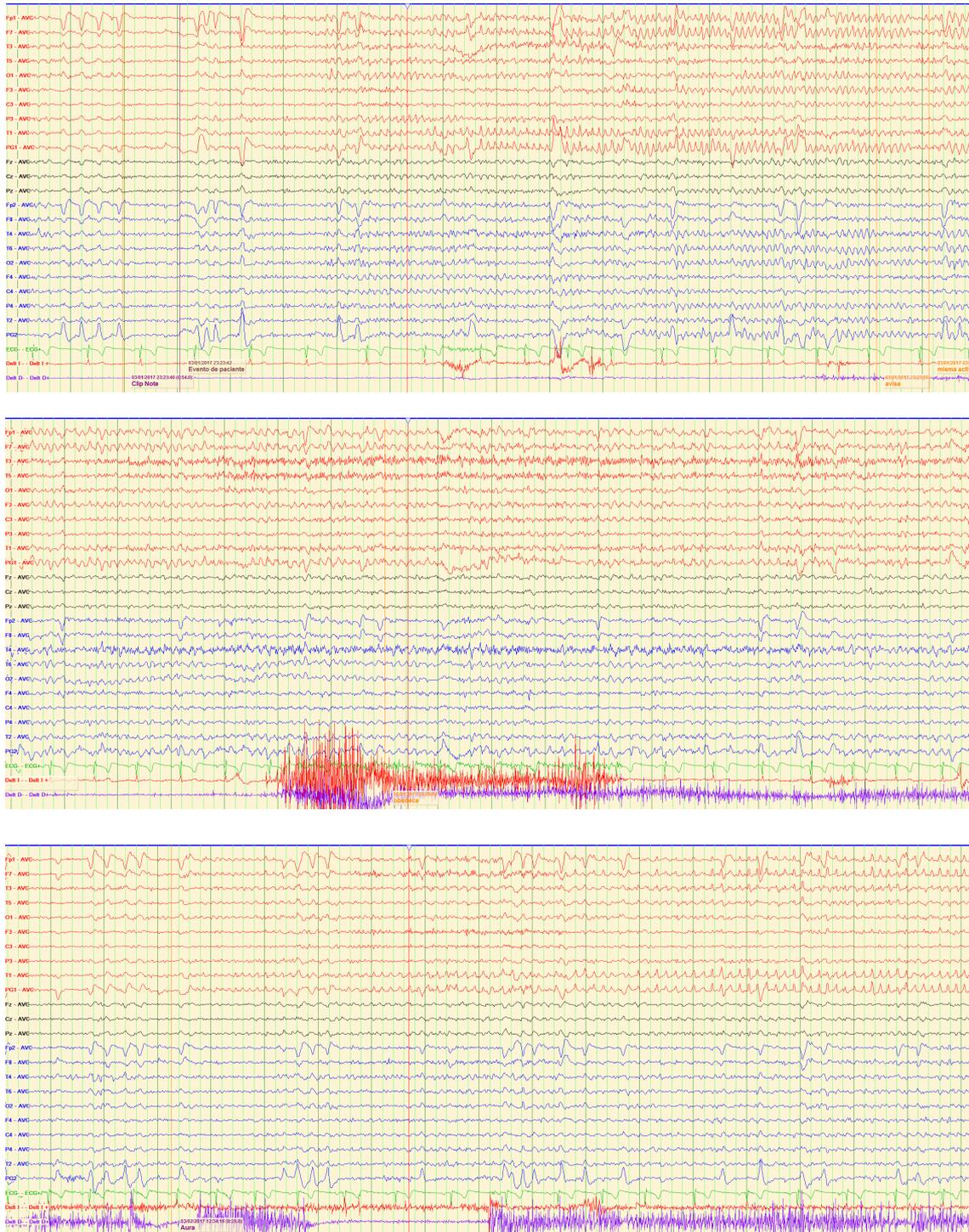


**Figura 14. Mapeo de frecuencia (izquierda):** promedio de dos horas de registro de todas las ondas registradas (*transformada* de Fourier), mostrando mayor actividad en los electrodos temporales anteriores y temporo-frontales izquierdos. **Mapeo de amplitud (derecha):** promediado de las puntas registradas en dos horas de registro; marcadas en color oscuro nos muestra un predominio de amplitud de las puntas en área temporal anterior y temporo-frontal izquierda.



**Figura 15.** Mapeo de puntas y fusión con RM craneal de la paciente con sistema MUSIC.

La figura 16 muestra el trazado de EEG de un paciente durante una crisis de origen temporal izquierdo. El paciente refería episodios compatibles con crisis parciales



**Figura 16.** Actividad crítica de tipo onda aguda y puntas rítmicas 6-7 Hz sobre área temporal anterior izquierda (electrodos T1, Pg1, F7, T3), con difusión frecuente sobre áreas adyacentes y homóloga contralateral (temporal anterior derecha), y lentificación más marcada en hemisferio izquierdo al finalizar la crisis. T1/T2 electrodo temporal anterior, Pg1/Pg2: electrodo arco cigomático.

complejas con aura epigástrica ascendente (también auras de miedo y placenteras), dialépticas y automotoras, con desconexión parcial del medio. El paciente conservaba el habla. En algunas de las crisis se observan automatismos con la mano izquierda, y en otras, parpadeo. Crisis de corta duración (entre 1-1,5 minutos), y rápida recuperación.

Las tablas 19 y 20 muestran los resultados del EEG intercrítico tras la cirugía.

#### Resultados del EEG en el primer año

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Normal	71	56,3	56,3
DEI temporal ipsilateral	49	38,9	95,2
Contralateral	1	,8	96,0
Bilateral	2	1,6	97,6
Temporal+extratemporal	2	1,6	99,2
Temporal+generalizadas	1	,8	100,0
Perdidos	14		
Total	140		

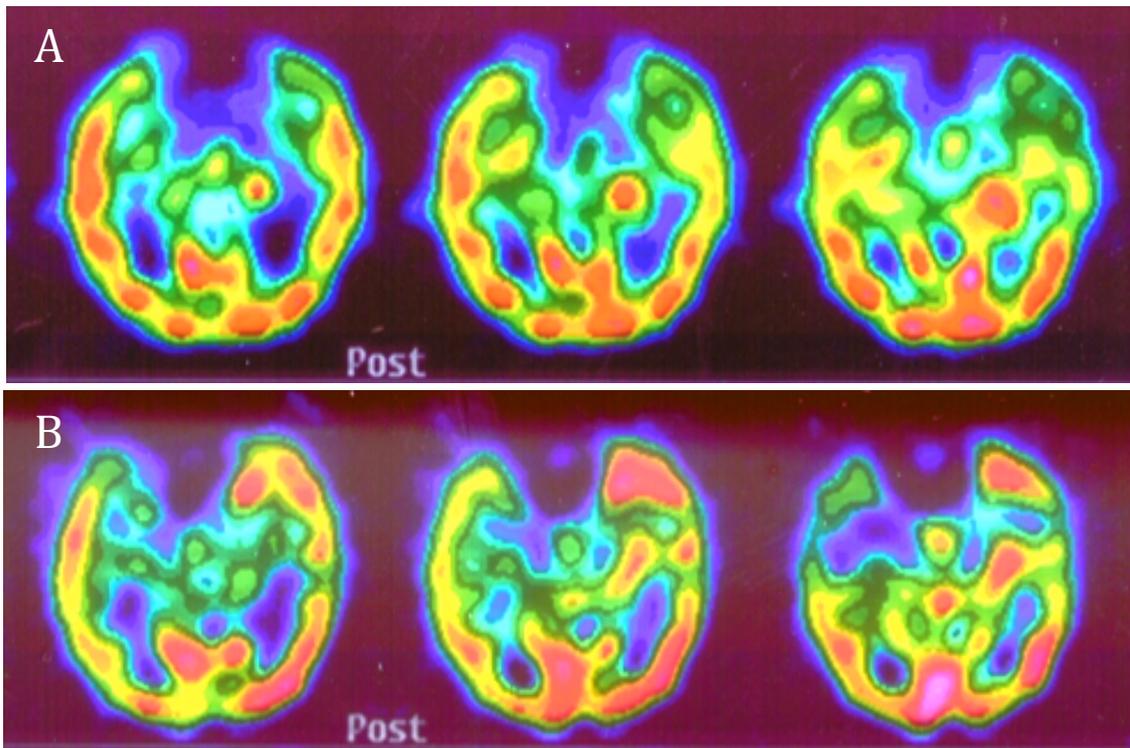
**Tabla 19.** Resultados del EEG al primer año de la cirugía. DEI: descarga epiléptica intercrítica

#### Resultados de EEG posteriores

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Normal	73	62,9	62,9
DEI temporal ipsilateral	34	29,3	92,2
Contralateral	3	2,6	94,8
Bilateral	3	2,6	97,4
Temporal+extratemporal	1	,9	98,3
Temporal+generalizadas	2	1,7	100,0
Perdidos	24		
Total	140		

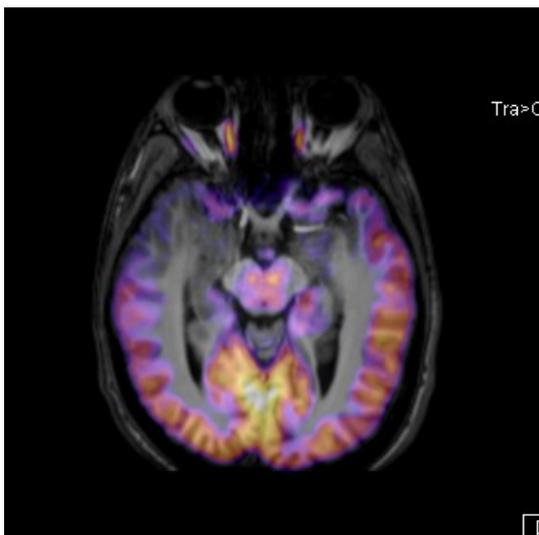
**Tabla 20.** Resultados del EEG tras la cirugía en revisiones posteriores al año. DEI: descarga epiléptica intercrítica

### 6.1.2.3. Exploraciones de Medicina Nuclear



**Figura 17.** A. SPECT interictal en paciente con ETM-EH izquierda, con hipofunción temporal izquierda. B. SPECT ictal del mismo paciente con refuerzo en la captación del trazador.

En el 40,2% de los pacientes se realizó un SPECT intercrítico de acuerdo a la metodología señalada en materiales y métodos. Se estudió *la lateralidad* de la

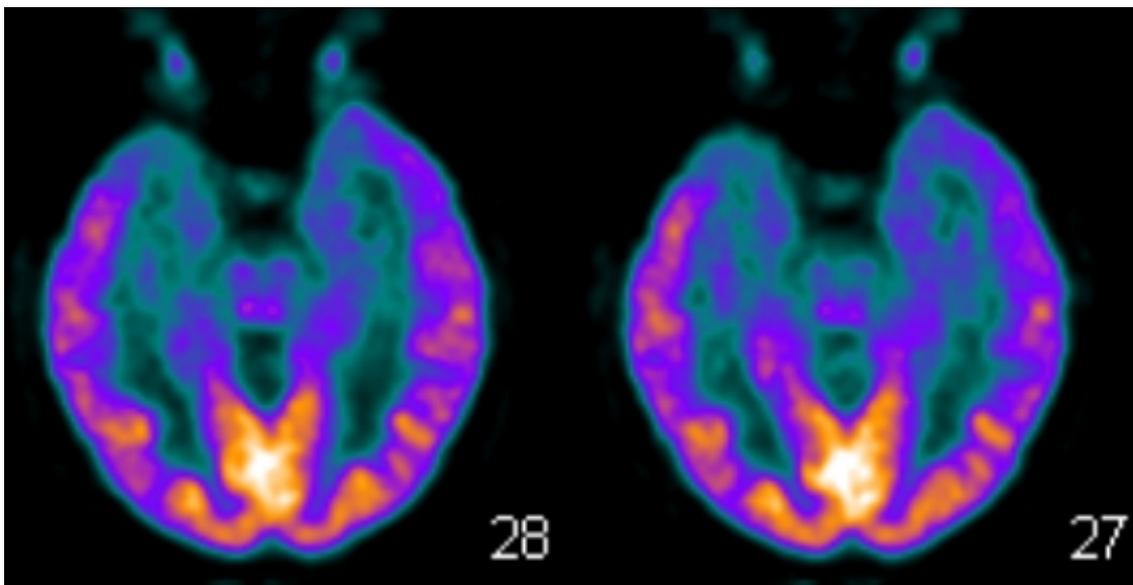


**Figura 18.** Fusión de imágenes de RM y PET-18F-FDG en paciente con EH derecha

exploración de acuerdo a su correlación con los hallazgos de EEG. En un 54,90% de los pacientes los hallazgos del SPECT crítico eran ipsilaterales a los hallazgos del EEG. En un 17,64% el SPECT intercrítico fue normal. La figura 17 muestra las imágenes de SPECT interictal e ictal de un paciente con EM-EH izquierda.

A un 61,2% de los pacientes se les realizó PET cerebral (n=82). En 77 de ellos los hallazgos del PET cerebral eran ipsilaterales a los estudios neurofisiológicos (93,90%).

Las figuras 18 y 19 muestran imágenes de PET-FDG en dos pacientes con ETM-EH.



**Figura 19.** Imágenes de PET-FDG en paciente con EH, que muestra una disminución del trazador en la zona temporal medial derecha

---

### 6.1.3. Cirugía

La edad media en el momento de la cirugía fue de 37,17 años (15-70 años). El tiempo medio de epilepsia, calculado como la diferencia entre la edad en el momento de la intervención quirúrgica y el inicio de las crisis fue 23,71 años ( $\sigma=12,28$ ).

La resección anteromedial estándar fue la intervención realizada en la gran mayoría de los casos (91,8%). En 2 casos se realizó una lesionectomía ampliada que incluía estructuras mesiales y en 8 casos se realizó una lesionectomía más una resección anteromedial estándar. El lado reseccionado con más frecuencia fue el izquierdo (60,4%). El grado de resección del hipocampo se refleja en la tabla 21.

En relación a la morbilidad periquirúrgica, la intervención fue en lo general bien tolerada. El meningismo (14,9%), con fiebre y cefalea pero sin aislamiento microbiológico, fue tratado con corticoides y, en ocasiones punción evacuadora. La meningitis ocurrió en el 3% de los casos ( $n=4$ ). El déficit focal, generalmente en forma de trastorno transitorio del lenguaje (disfasia nominal) apareció en el 6% de los pacientes ( $n=8$ ). 5 pacientes tuvieron problemas locales en relación a la herida quirúrgica (3,7%).

### Tamaño de la hipocampectomía

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<1/3	7	5,3	5,3
1/3-2/3	61	45,9	51,1
subtotal/total	65	48,9	100,0
Total	133	100,0	
Perdidos	7		
Total	140		

**Tabla 21.** Grado de resección del hipocampo en la cirugía de acuerdo a la hoja quirúrgica

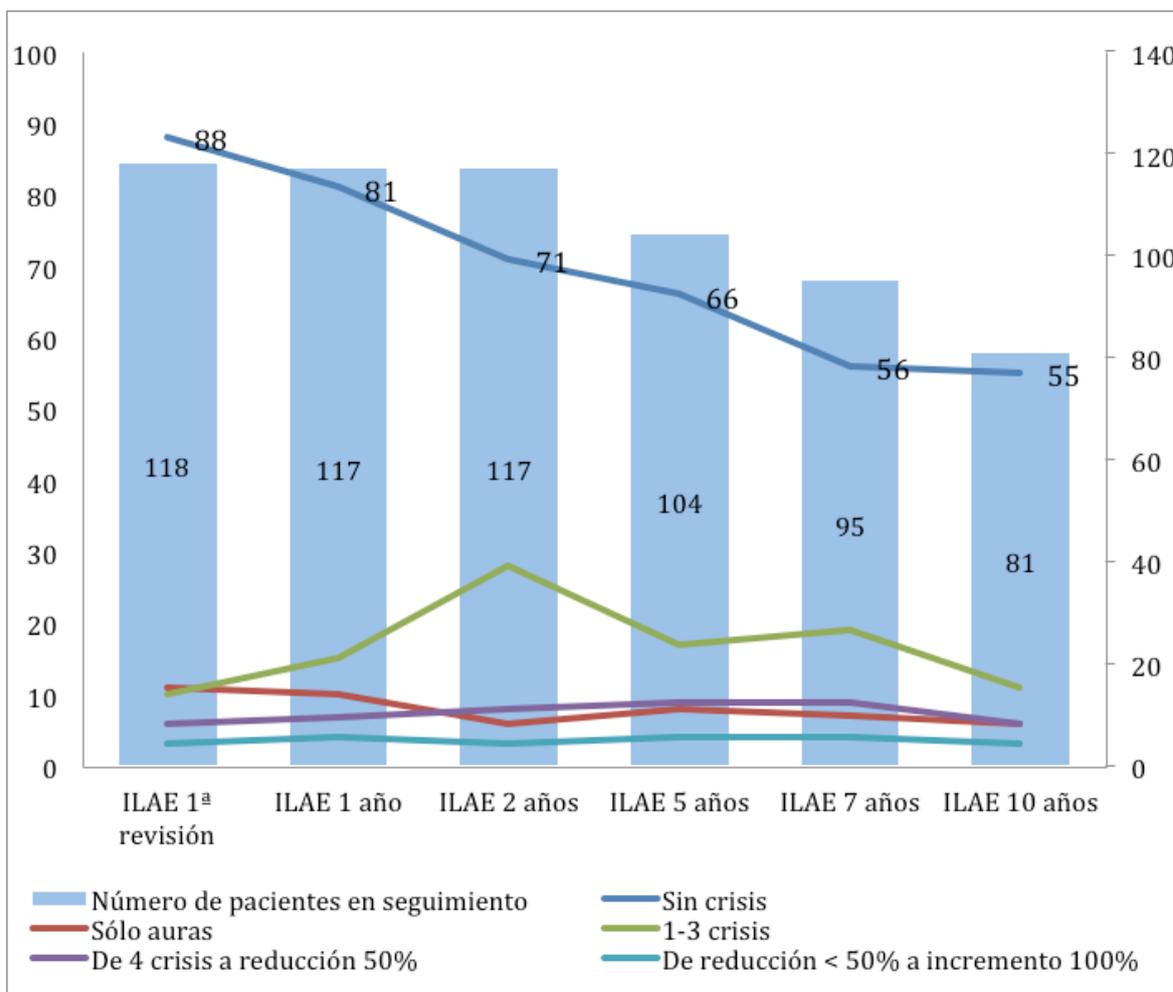
Las crisis postquirúrgicas inmediatas (dentro del primer mes) ocurrieron en el 31,6% de los pacientes. Estas crisis eran similares a las habituales en el 12% de los pacientes (n=16). Fueron descritas como motoras, generalmente faciales, en el 16.5% de los casos (n=22).

En relación a los déficit establecidos (secuelas), la afectación campimétrica visual fue la más frecuente afectando al 22,1% de los pacientes. Un 13,8% de los pacientes refirieron empeoramiento en la memoria, y un 17,6% un empeoramiento en el lenguaje.

En el seguimiento se produjeron 2 fallecimientos: un suicidio y una muerte súbita (SUDEP).

#### 6.1.4. Control de crisis

El control de las crisis fue valorado de acuerdo a la escala de la ILAE en la primera revisión, al año y a los 2, 5, 7 y 10 años (gráfica 1). A los 10 años de seguimiento un 67,9% de los pacientes se encontraban libres de crisis (ILAE 1). Adicionalmente, un 7,4% de los pacientes presentaba únicamente crisis parciales. La tabla 22 muestra la evolución en el número y porcentaje de pacientes libres de crisis con pérdida de conocimiento a lo largo del seguimiento.



**Gráfico 1.** Resultados de la cirugía de la ETM-EH a lo largo de los años con respecto al número

**Pacientes libres de crisis con pérdida de conocimiento en el seguimiento**

	Número de pacientes en seguimiento	Número de pacientes sin crisis	Porcentaje de pacientes sin crisis
Primera revisión	118	99	83,9 %
1er. año	117	91	77,8 %
2º año	117	77	66,7 %
5º año	104	74	71,2 %
7º año	95	64	66,3 %
10º año	81	61	75,3 %

**Tabla 22.** Número de pacientes sin crisis que afectan a la consciencia (ILAE 1 y 2) a lo largo del seguimiento

**Control de crisis de los pacientes al final de seguimiento de acuerdo a la clasificación modificada de Engel**

	n	%	% acumulado
1A. Completamente libre de crisis	55	49,5	49,5
1B. Sólo crisis parciales	8	7,2	56,8
1C. Algunas crisis después de la cirugía pero libre de ellas desde al menos dos años	23	20,7	77,5
2A. Inicialmente libre de crisis pero ahora esporádicas	6	5,4	82,9
2B. Esporádicas crisis desde la cirugía	11	9,9	92,8
2C. Crisis inicialmente más frecuentes pero esporádicas en los dos últimos años	1	,9	93,7
3A. Reducción significativa del número de crisis	3	2,7	96,4
3B. Intervalos prolongados libres de crisis por un tiempo superior a la mitad de seguimiento pero no superior a dos años	1	,9	97,3
4A. Reducción significativa de las crisis (entre 50-90%)	1	,9	98,2
4B. No cambio apreciable	2	1,8	100,0
Perdidos	29		
Total	140		

**Tabla 23.** Control de crisis de los pacientes en la última revisión en consulta (final de seguimiento) de acuerdo a la clasificación modificada de Engel

El control de las crisis fue valorado igualmente utilizando la escala modificada de Engel al final del seguimiento. De acuerdo a esta escala, un 77,5% de los pacientes se encontraban en Engel 1, y un 93,7% en Engel 1 y 2. La tabla 23 muestra el control de las crisis desglosado de acuerdo a esta escala.

Tras al menos un año en el cese de las crisis, la recidiva de las mismas se produjo en el 27,7% de los pacientes, de acuerdo a la tabla 24.

### Recidiva de las crisis epilépticas

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	81	72,3	72,3
Similar	3	2,7	75,0
<50%	27	24,1	99,1
Auras	1	,9	100,0
Perdidos	28		
Total	140		

**Tabla 24.** Recidiva de las crisis epilépticas y frecuencia de las crisis. Por similar se entiende frecuencia similar a antes de la cirugía.

### 6.1.5. Hallazgos neuropatológicos

El examen de las muestras anatomopatológicas permitió clasificar la EMT-EH de los pacientes en los subtipos que se muestran en las tablas 25 y 26. Las figuras 21 y 22

#### Subtipos histológicos de EMT-EH según la ILAE

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ILAE 1	85	60,7	67,5	67,5
ILAE 2	6	4,3	4,8	72,2
ILAE 3	3	2,1	2,4	74,6
No clasificable	32	22,9	25,4	100,0
Perdidos	14	10,0		
Total	140	100,0		

**Tabla 25.** Clasificación histológica de la EM-EH de los pacientes en subtipos de acuerdo a la clasificación de la ILAE (2013)

muestran fotografías con imágenes histológicas representativas de esclerosis hipocampal severa. Las figuras 23 y 24 muestran una EH tipo CA1 y CA4 (*end folium*), respectivamente.

### Subtipos histológicos de EMT-EH

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
EM clásica	32	22,9	25,4	25,4
EM severa	53	37,9	42,1	67,5
Esclerosis CA1	6	4,3	4,8	72,2
Esclerosis CA4	3	2,1	2,4	74,6
No clasificable	32	22,9	25,4	100,0
Perdidos	14	10,0		
Total	140	100,0		

**Tabla 26.** Clasificación histológica de la EM-EH de los pacientes en subtipos de acuerdo a la clasificación de Blümcke y colaboradores (2007)

Mención aparte merecen las muestras que por razones de mala orientación, fragmentación, o cirugía incompleta, que a pesar de mostrar áreas definidas de pérdida neuronal no es posible incluirlas en alguna de las categorías establecidas. En nuestra serie, se han incluido estos casos bajo la categoría de *EH no clasificable*. La figura 25 muestra una *EH no clasificable*.

La tabla 27 muestra la inmunorreactividad a nestina. Se demostró expresión de nestina en 72 de los pacientes con diagnóstico de EH. La mayoría de los casos con expresión de nestina muestran un patrón de tipo astrocitario (demostrado por la expresión simultánea de nestina y PAGF en dichas células) y de localización subependimaria.

### Positividad a Nestina

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	51	36,4	41,5	41,5
Sí	72	51,4	58,5	100,0
Pérdidas	17	12,1		
Total	140	100,0		

**Tabla 27.** Inmunorreactividad a nestina en las muestras de pacientes con diagnóstico de EMT-EH

Se observaron otros patrones de expresión menos frecuentes:

- Localización subpial: 3 casos.
- En área perihiliar, subgranular de GD y CA4: 1 caso.
- En CA4: 1 caso
- En área CA1 y subículo: 1 caso
- En subículo y subependimaria: 1 caso
- Con patron perivascular además de la localización subependimaria: 2 casos.

Comparando con la tinción de PAS, se observó expresión de nestina en cuerpos amiláceos presentes en 2 de las muestras. Adicionalmente, en 4 casos se demostró la expresión de NeuN en las células con expresión de nestina.

Se demostró la presencia de neoexpresión de CD34 en 4 de los pacientes con diagnóstico de EH, en todos ellos asociada a la neoexpresión de nestina (tabla 28).

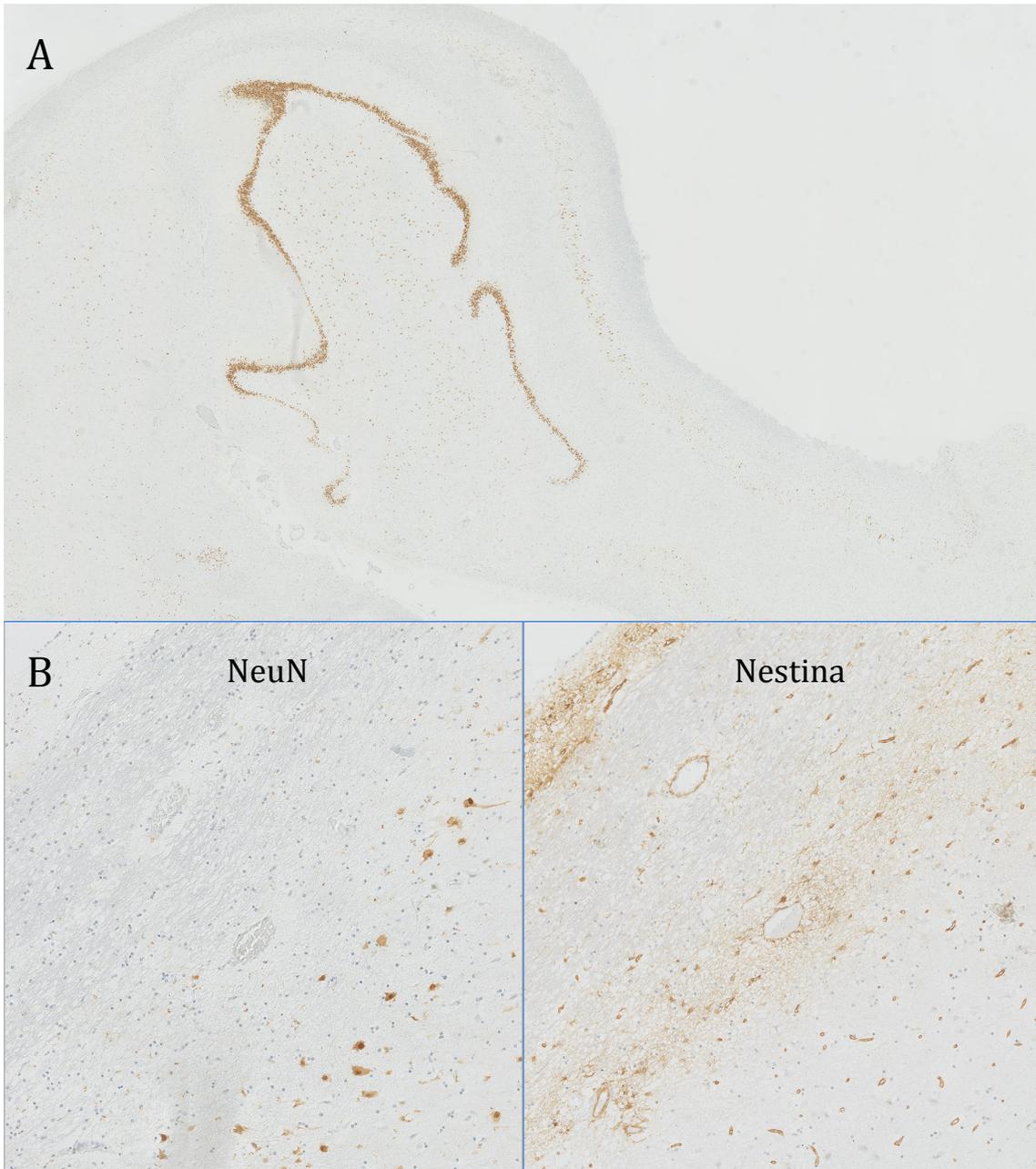
<b>Inmunorreactividad a CD34</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	119	85,0	96,7	96,7
Sí	4	2,9	3,3	100,0
Pérdidas	17	12,1		
Total	140	100,0		

**Tabla 28.** Inmunorreactividad a CD34 en las muestras de pacientes con diagnóstico de ETM-EH

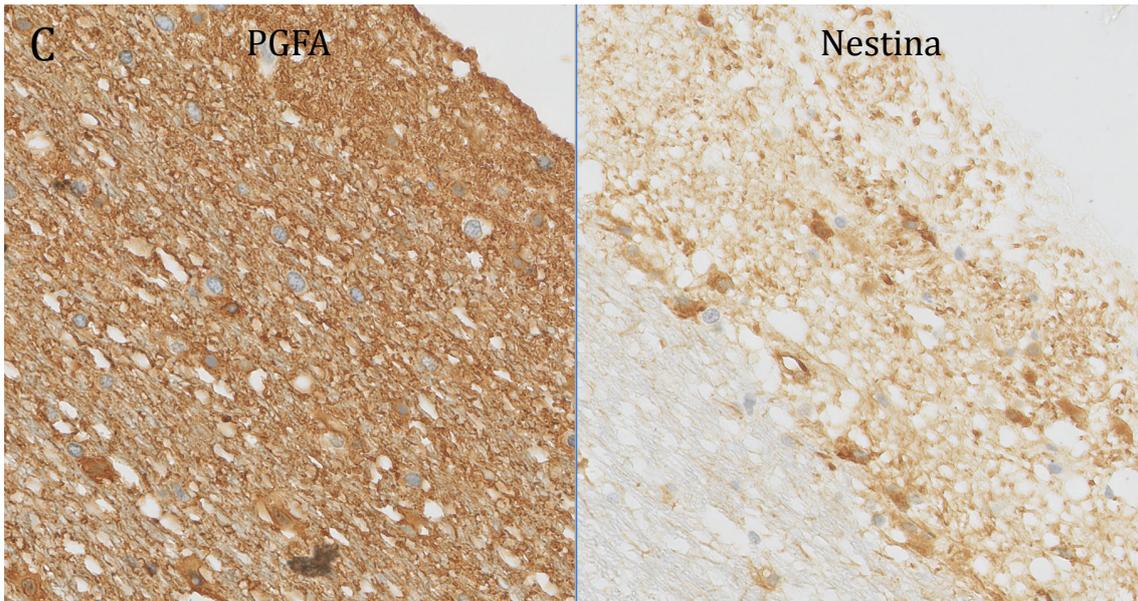
#### **6.1.5.1. Clasificación de lesiones distintas a esclerosis hipocampal**

Las lesiones diferentes a esclerosis hipocampal se clasificaron del siguiente modo:

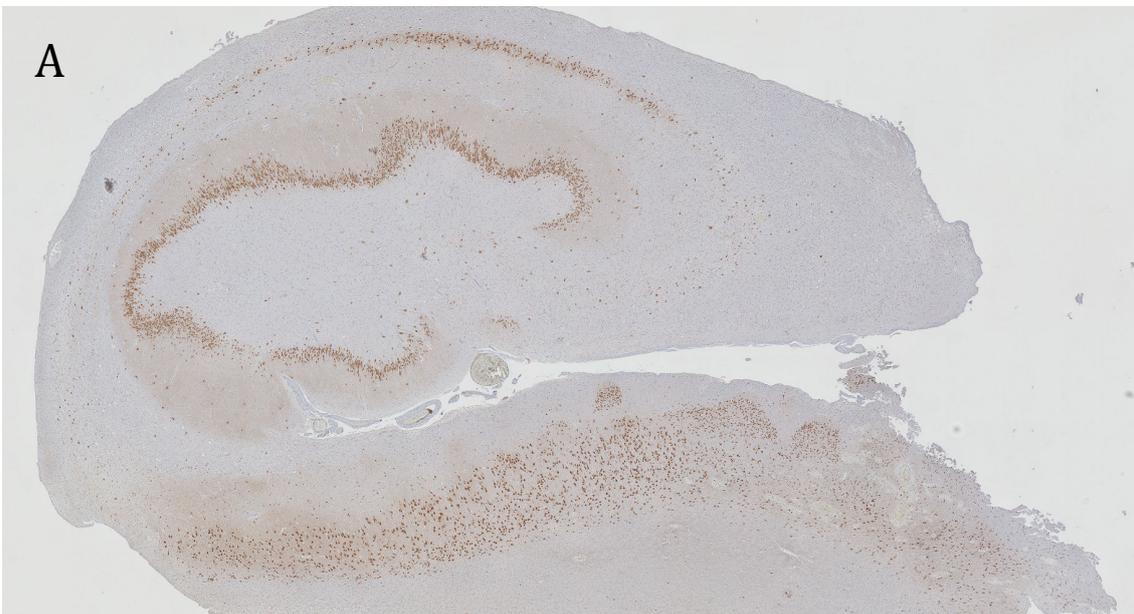
- Tumores: 34 de los casos examinados mostraban lesiones tumorales. Para su diagnóstico se utilizaron los distintos paneles IHQ de uso rutinario que establecen los protocolos de la OMS, e incluyen marcadores de linaje y diferenciación (queratinas,



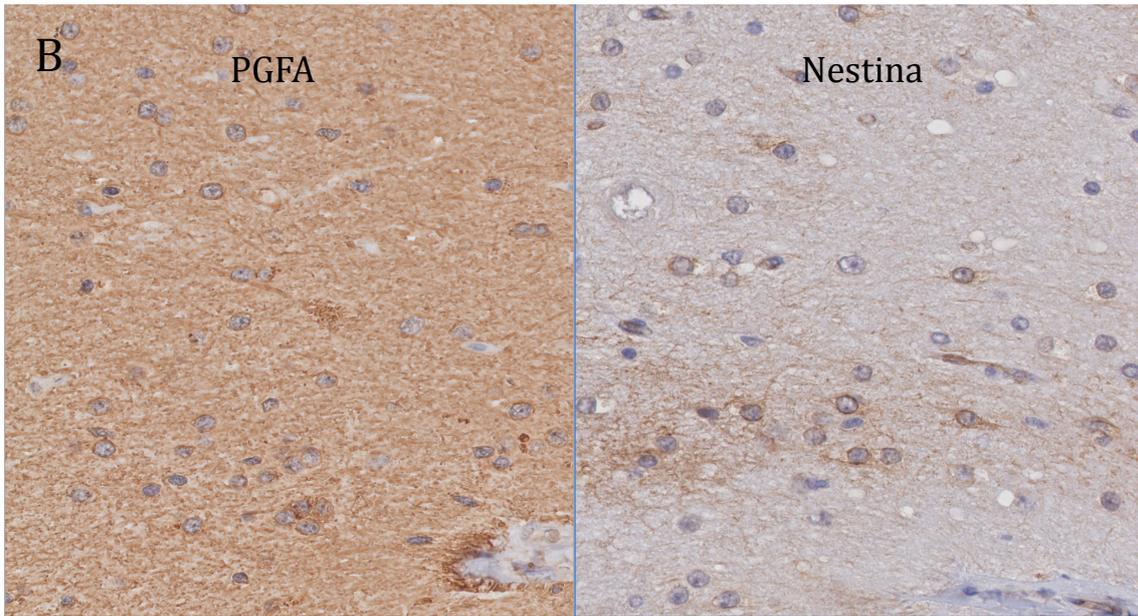
**Fig. 21.** Esclerosis hipocámpal severa. **A.-** NeuN x01: hipocampo como moderada depleción neuronal del GD y masiva depleción de neuronas en las áreas CA1 (>90%), Ca3 (>80%) y CA4 (>80%), con conservación realtiva de CA2 (depleción <30%). **B.-** NeuN y Nestina x10: neoexpresión de nestina subependimaria en células que no muestran expresión de NeuN.



**Fig. 21.** (continuación, mismo paciente). Esclerosis hipocampal severa. **C.** PAGF y Nestina x40: neoexpresión de nestina subependimaria en células que demuestran coexpresión citoplasmática de PGFA.



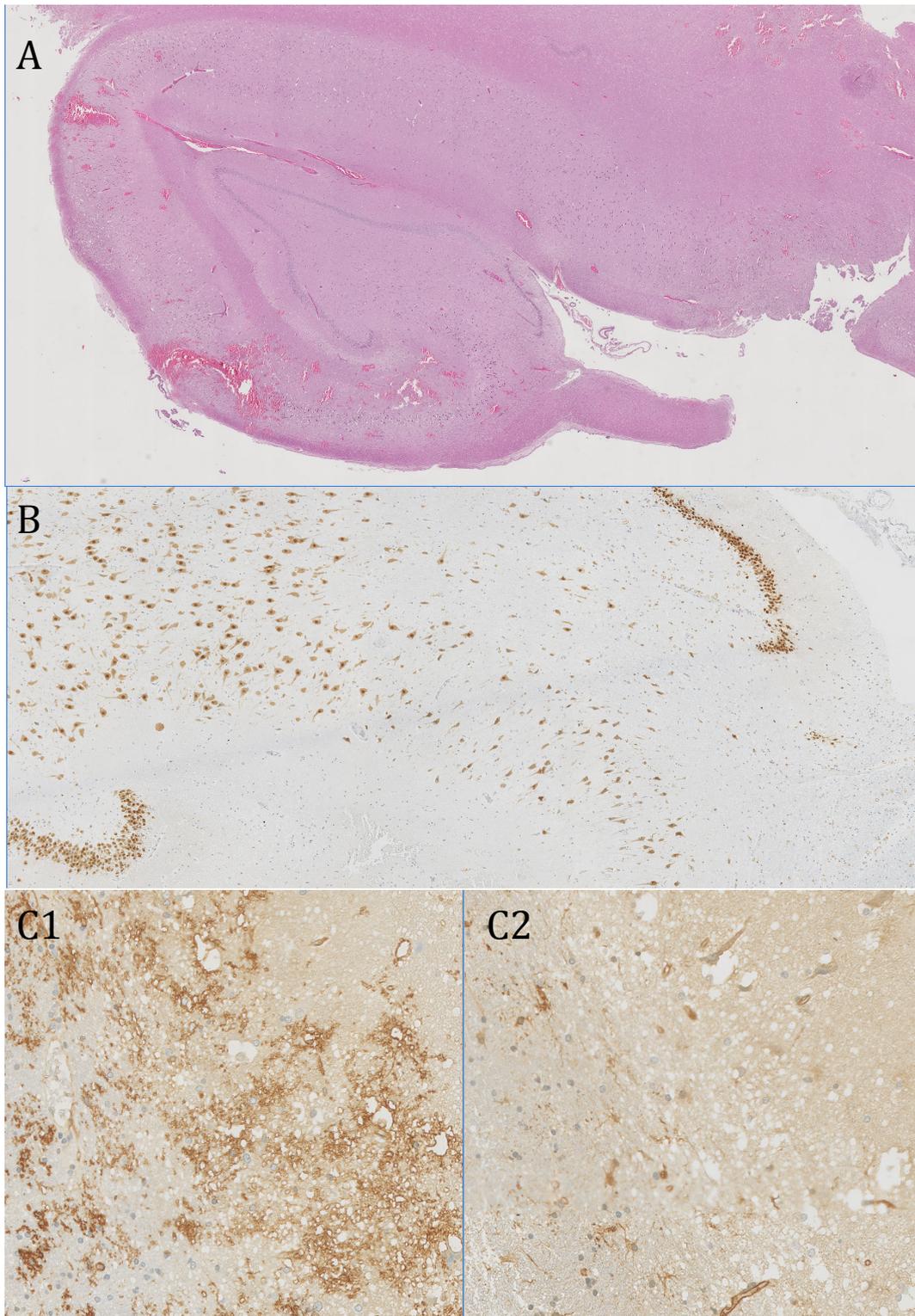
**Fig. 22.** Esclerosis hipocampal severa. **A.** NeuN: hipocampo con intensa atrofia generalizada, adelgazamientos focales del GD con pérdida de neuronas y heterotopia de algunas de ellas en la capa molecular. Intensa depleción neuronal en las áreas CA4 (>90%), CA3 (>80%) y CA1 (>80%), y moderada en CA2 (>40%).



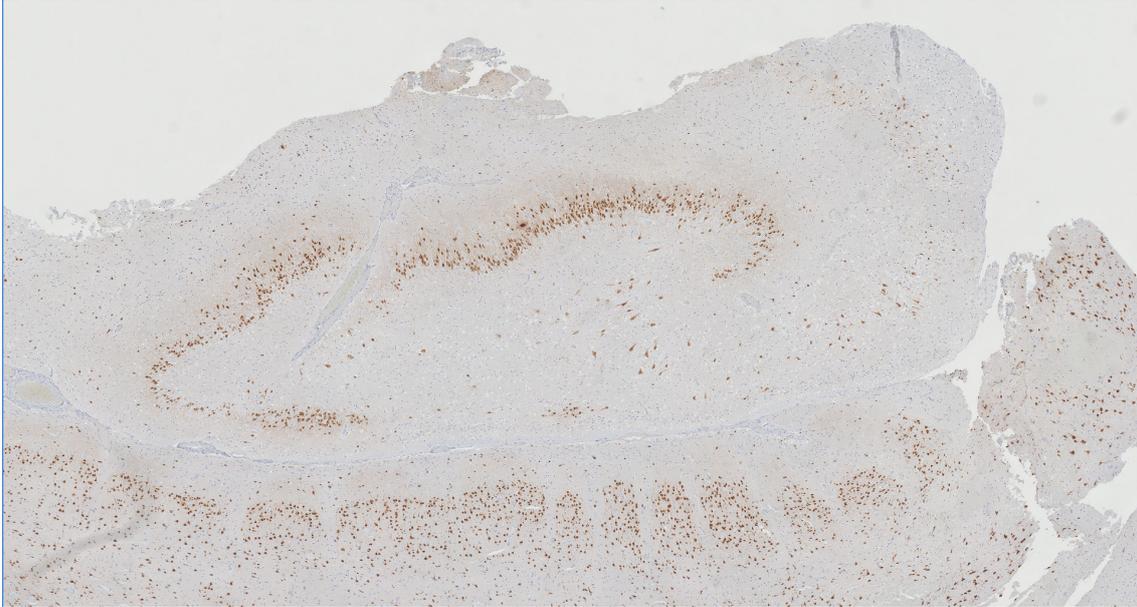
**Fig. 22.** (continuación, mismo paciente). Esclerosis hipocampal severa. B. PGFA y Nestina x40: en región perihiliar y área CA4 se evidencia neoexpresión de nestina en células que coexpresan PGFA.



**Fig. 23.** Esclerosis hipocampal tipo CA1. NeuN x01: hipocampo con conservación parcial de su arquitectura, con presencia de GD bien constituido y sin depleción neuronal significativa, conservación de estructura y celularidad de las áreas CA4, CA3 y CA2, y marcada depleción (>70%) en CA1.



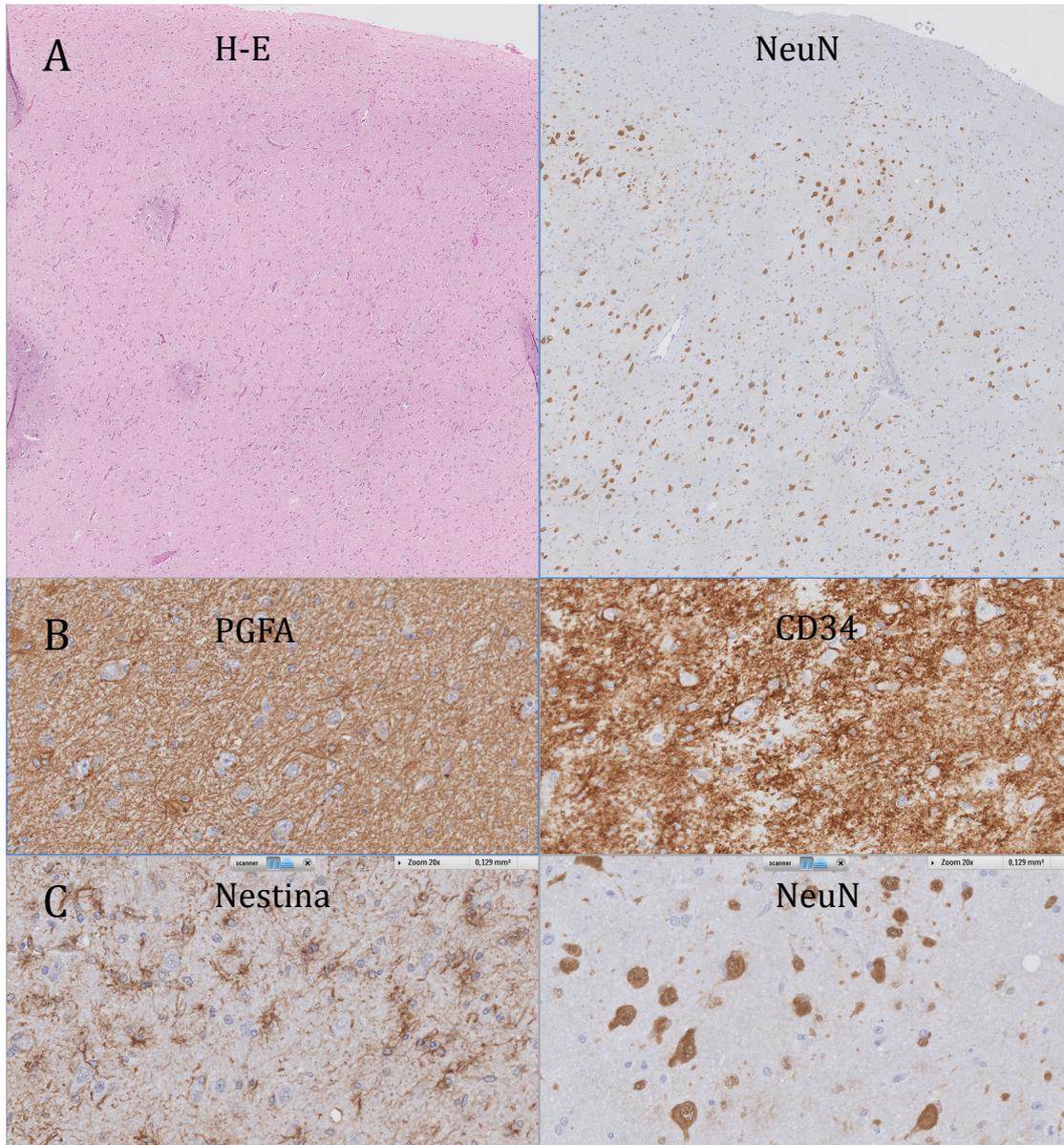
**Figura 24.** EH tipo CA4 (“end folium”). A. HE x01: Hipocampo con aparente conservación de su estructura, que muestra GD algo hipotrófico, sin dispersión granular, con aparente pérdida neuronal en área CA4. B.- NeuN x02: realce del área CA4, en el que se evidencia una pérdida neuronal en torno al 70%. El resto de áreas no mostraron atrofia significativa. C1. CD34 x20: en región subependimaria, intensa neoexpresión de CD34 de tipo difuso identificándose muy escasos cuerpos celulares correspondientes a patrón de tipo solitario. C2. Nestina x20: en el mismo área subependimaria, presencia de células de tipo astrocitario con neoexpresión de nestina somática (estas células coexpresan PAGF y son negativas en la tinción con NeuN).



**Fig. 25.** Esclerosis hipocámpal *no clasificable*. NeuN: hipocámpo con atrofia generalizada, adelgazamientos focales del GD y pérdida de neuronas. No puede ser valorada la composición exacta de las áreas de Lorente de Nó por fragmentación.

PAGF, Olig-2, neuN, neurofilamentos, MAP-2, claretina, sinaptofisina, CD34, proteína S-100, nestina,...), de proliferación (Ki67) y otros marcadores como oncoproteína p53 y receptor del factor epidérmico de crecimiento. En total, se diagnostican 12 tumores gliales (oligoastrocitoma (3), oligodendroglioma (1), oligodendroglioma anaplásico(1), astrocitoma pilocítico (1), astrocitoma difuso (5), glioblastoma (1)), 3 gangliocitomas, 9 gangliogliomas, 1 ganglioneurocitoma, 7 tumores neuronales disembrionarios (DNET), 1 subependimoma y 1 tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial (SPNET).

- Lesiones vasculares: se determinó presencia de lesión vascular en 11 casos, valoradas fundamentalmente con HE, no siendo preciso el uso de marcadores IHQ. Las lesiones diagnosticadas son: angioma/hemangioma cavernoso (7), hiperplasia vascular angiomatoide (2), angioma capilar (1) y hamartoma telangiectásico (1).
- Displasia cortical: en 14 pacientes se demostró displasia cortical del hipocampo (9), o de la corteza temporal de tipos Ia (4) o IIa (1) (Blümcke 2011). En la figura 26 se muestra un ejemplo de displasia cortical del hipocampo.



**Figura 26.** Displasia cortical del hipocampo. A. HE y NeuN x05: distorsión arquitectural con dislaminación cortical. B. Displasia cortical del hipocampo: b.- Intensa neoexpresión de CD34 de tipo solitario y difuso algunas de las cuales muestran morfología astrocitaria y expresión de PAGF, y expresión de nestina en células de tipo astrocitario (con expresión de PAGF) y leve como depósito de membrana en algunas de las neuronas dismórficas (NeuN positivas) evidenciadas en la muestra.

- Otras: en 10 de los pacientes se observó la presencia de quiste aracnoideo (1), quiste coloide (1), focos de calcificación distrófica (1), gliosis sin atrofia (1), encefalitis crónica (2), encefalitis por Citomegalovirus (1), atrofia leve (2) y hamartomas neuronales (2).

- En 11 de los casos incluidos en el estudio no se pudo demostrar la presencia de lesión histológica.

## 6.2. Inferencia estadística

### 6.2.1. ¿Predice alguna variable clínica el resultado de la cirugía?

El análisis bivalente permitió establecer una relación entre la existencia de **antecedentes personales** (que podrían actuar como factor etiológico o primer impacto para el desarrollo de la enfermedad) y un mejor pronóstico en el control de las crisis (Grado 1 de Engel) al final del seguimiento ( $p=0,049$ ). Igualmente, la **presencia de auras psíquicas** pareció relacionarse con un peor resultado en el control de las crisis al final del seguimiento (Grado 1 de Engel) ( $p=0,033$ ). El resto de variables estudiadas y los niveles de significación se recogen en la tabla 29.

Relación entre variable clínicas y resultado de la cirugía							
	ILAE 1ª rev	ILAE 1 año	ILAE 2 años	ILAE 5 años	ILAE 7 años	ILAE 10 años	Engel 1 final
Sexo	$p=1$	$p=0,472$	$p=0,89$	$p=0,929$	$p=0,94$	$p=0,477$	$p=0,277$
Edad inicio crisis							$p=0,756$
Tiempo de epilepsia							$p=0,097$
Edad en cirugía							$p=0,688$
Antecedentes familiares	$p=1$	$p=0,885$	$p=0,974$	$p=0,617$	$p=1$	$p=0,969$	$p=0,310$
Antecedentes personales	$p=0,454$	$p=0,109$	$p=0,187$	$p=0,062$	$p=0,049$	$p=0,099$	$p=0,049$
Crisis febriles	$p=0,830$	$p=0,518$	$p=1$	$p=0,249$	$p=0,395$	$p=0,746$	$p=0,695$
Antecedentes infección SNC	$p=0,352$	$p=0,198$	$p=0,049$	$p=1$	$p=1$	$p=1$	$p=0,378$
Más de un tipo de crisis	$p=0,059$	$p=0,189$	$p=1$	$p=0,303$	$p=0,057$	$p=0,236$	$p=0,293$
CTCSG	$p=0,327$	$p=0,158$	$p=0,574$	$p=0,221$	$p=0,057$	$p=0,212$	$p=0,177$

**Tabla 29.** Relación entre variables clínicas y resultado de la cirugía. Análisis bivalente. Se consideró como variable de resultado el ILAE 1 (sin crisis) y el Grado 1 de Engel.

## 6.2.2. ¿Cuál es el valor de las exploraciones complementarias a la hora de predecir el resultado de la cirugía?

En el análisis bivalente, **ninguno de los resultados de las distintas exploraciones de forma aislada se relacionó con un mejor resultado tras la cirugía** (ver tabla 30).

**Relación entre pruebas diagnósticas y resultado de la cirugía**

	ILAE 1ª rev	ILAE 1 año	ILAE 2 años	ILAE 5 años	ILAE 7 años	ILAE 10 años	Engel 1 final
RM con ETM	p=0,558	p=0,429	p=0,557	p=0,254	p=0,348	p=0,059	p=0,627
EEG con DEI ipsilaterales	p=0,246	p=0,309	p=0,191	p=0,136	p=0,423	p=0,325	p=0,214
VideoEEG con DEC locales c/s difusión	p=0,333	p=0,065	p=1	p=1	p=0,663	p=1	p=0,433
SPECT intercrítico ipsilateral	p=0,196	p=1	p=0,292	p=1	p=0,099	p=0,538	p=0,697
PET ipsilateral	p=0,449	p=0,201	p=0,556	p=1	p=0,433	p=0,121	p=0,258
Neuropsicología ipsilateral	p=0,948	p=1	p=0,796	p=0,797	p=1	p=0,657	p=0,198

**Tabla 30.** Relación entre variables clínicas y resultado de la cirugía (ILAE 1 y Engel 1 al final del seguimiento). Tampoco se obtuvo significación con Engel 1+2, ni agrupando ILAE 1 y 2. Análisis bivalente, expresando los niveles de significación. DEI: descarga epileptiforme intercrítica. DEC: descarga epileptiforme crítica

La tabla 31 muestra la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de distintas exploraciones para detectar un diagnóstico anatomopatológico cierto de ETM.

**Sensibilidad, especificidad y valor predictivo de exploraciones para detectar  
esclerosis mesial**

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
RM	74,6%	70,2%	88%	45,5%
EEG intercrítico	74%	24,4%	74,6%	23,8%
VideoEEG	78,8%	63,9%	85,7 %	52,3 %
Spect intercrítico	22,7%	70,5%	69 %	23,8 %
PET intercrítico	57,8 %	75,6 %	87,6 %	37,4 %

**Tabla 31.** Sensibilidad, especificidad y valor predictivo de exploraciones para detectar esclerosis mesial

La tabla 32 muestra la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las distintas exploraciones para pronosticar que un paciente quede libre de crisis al final del seguimiento (Engel 1).

**Sensibilidad, especificidad y valor predictivo de exploraciones para pronosticar  
libertad de crisis al final del seguimiento**

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
RM	76,7%	28%	78,6%	25,9%
EEG intercrítico	74,3%	39,1%	79,7%	32,1%
VideoEEG	77,8%	30,4%	75,4 %	33,3 %
Spect intercrítico	20,3%	83,3%	80 %	24,1 %
PET intercrítico	59,5 %	28 %	73,5 %	28 %

**Tabla 32.** Sensibilidad, especificidad y valor predictivo de exploraciones para pronosticar libertad de crisis al final del seguimiento (Engel 1)

---

### 6.2.3. ¿Cuál es el valor del EEG tras la intervención quirúrgica, a la hora de predecir el Engel al final del seguimiento?

En nuestra serie hemos podido determinar una relación entre el EEG tras la cirugía y el control de crisis al final del seguimiento. Aquellos pacientes con un EEG normal al año tienen una mayor probabilidad de alcanzar un Engel 1 al final del seguimiento ( $p=0,002$ ). Del mismo modo, aquellos pacientes con un EEG posterior con anomalías epileptiformes tendrán una mayor probabilidad de continuar con crisis al final del seguimiento ( $p=0,001$ ).

---

### 6.2.4. ¿Existe alguna relación entre variables relacionadas con la cirugía y el resultado en control de las crisis?

Dentro de las variables relacionadas con la cirugía se analizaron: el lado de la intervención quirúrgica, la extensión en la resección del hipocampo (bastante homogénea entre los casos), la morbilidad periquirúrgica, las secuelas tras la cirugía y las crisis postquirúrgicas inmediatas (motoras o similares a las habituales). No se encontró relación estadísticamente significativa entre ninguna de ellas y el resultado en el control de las crisis.

---

### 6.2.5. ¿Existe relación entre los subtipos histológicos y el pronóstico de la cirugía en el control de crisis?

La probabilidad de quedar sin crisis (ILAE 1) tras la cirugía a los 2 ( $p=0,042$ ), 5 ( $p=0,001$ ) y 7 ( $p=0,22$ ) años de la intervención fue mayor en las **formas clásica y severa frente a las formas de esclerosis aislada CA1 y CA4**. Esta relación no pudo establecerse en la revisión a los 10 años, ni con la clasificación de Engel al final del seguimiento.

---

6.2.6. ¿Influye la pérdida neuronal en los diferentes subsectores del asta de Amón, medida con NeuN, en el control de crisis tras la cirugía?

**En general, los resultados indican que una mayor pérdida neuronal medida con NeuN se correlaciona con un mejor resultado en el control de las crisis.**

En el análisis bivariante, fue posible establecer una relación entre **la pérdida de neuronas en CA3** medida con NeuN y el resultado tras la cirugía: aquellos pacientes que tenían una mayor pérdida neuronal en CA3 tenían una mayor probabilidad de quedar libres de crisis (ILAE 1) en la primera revisión tras la cirugía ( $p=0,027$ ) y al año de la cirugía ( $p=0,009$ ). Del mismo modo, la probabilidad de quedar libre de crisis a los 2 años de la cirugía se relacionó con una mayor pérdida neuronal en CA1 ( $p=0,010$ ), CA2 ( $p=0,022$ ) y CA3 ( $p=0,006$ ). A los 5 años se relacionó con una mayor pérdida neuronal en CA1 ( $p=0,013$ ), CA2 ( $p=0,008$ ), CA3 ( $p=0,005$ ) y CA4 ( $p=0,04$ ). A los 10 años se relacionó con una mayor pérdida neuronal en CA1 ( $p=0,002$ ), CA2 ( $p=0,022$ ), CA3 ( $p=0,008$ ) y CA4 ( $p=0,001$ ).

También se encontró **una relación entre el control de crisis tras la cirugía al final del seguimiento medido con la clasificación de Engel clase 1 y una mayor pérdida neuronal** en CA1 ( $p=0,011$ ), CA2 ( $p=0,034$ ), CA3 ( $p=0,036$ ) y CA4 ( $p=0,032$ ).

El **análisis multivariante** (ver en el siguiente punto) demostró que **una mayor pérdida neuronal en CA1** predecía un mejor control de las crisis (Engel 1) al final del seguimiento ( $p=0,08$ ), con una OR de 1,026.

---

6.2.7. ¿Existe relación entre la nestina y el pronóstico de la cirugía en el control de crisis?

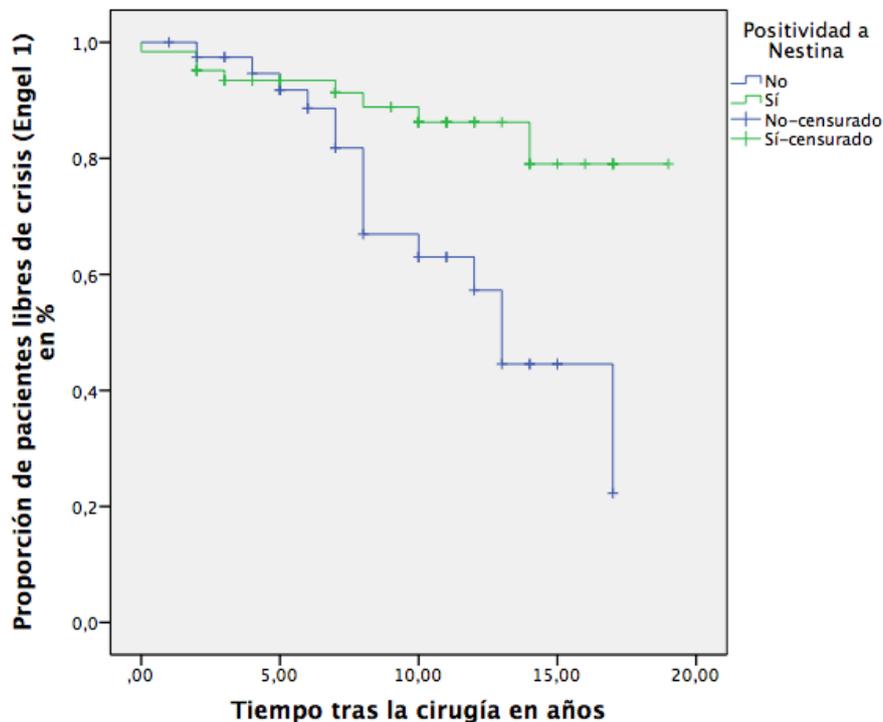
Fue posible establecer una relación entre la positividad a nestina en la inmunohistoquímica y el **mejor control de crisis tras la cirugía**: aquellos pacientes con nestina positiva tenían un mejor pronóstico para el control de las crisis de acuerdo a la clasificación de resultado de la cirugía de la ILAE, al año (test chi-cuadrado de Pearson,  $p=0,040$ ) y a los 10 años ( $p=0,008$ ).

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	OR	I.C. 95% para OR	
							Inferior	Superior
CA1	,025	,010	7,077	1	,008	1,026	1,007	1,045
Nestina	1,627	,550	8,757	1	,003	5,087	1,732	14,943
Constante	-1,141	,691	2,726	1	,099	,320		

**Tabla 33.** resultados del análisis multivariante nestina y CA1

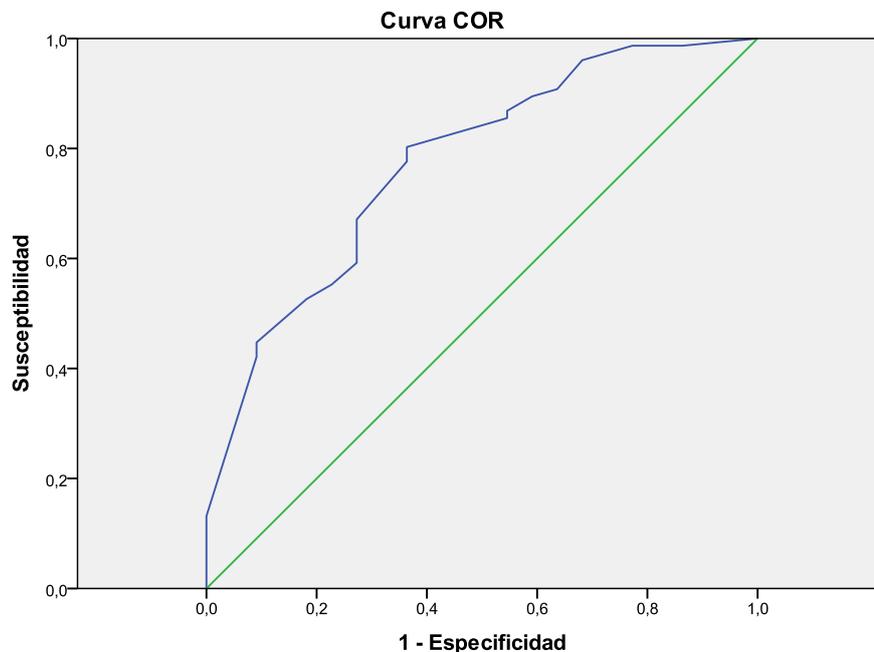
Igualmente, se pudo establecer una relación entre la **tinción con nestina y la clase I de Engel (libre de crisis) al final del seguimiento (p=0,003)**. Fue posible construir una curva de Kaplan Meier que comparara la proporción de pacientes libres de crisis (Engel 1) a lo largo del tiempo dependiendo de si mostraban inmunorreactividad o no a la nestina, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa (p=0,005).

De acuerdo a la gráfica 2, la probabilidad de estar en Engel 1 a los 10 años es del 86,2% (error típico 0,050) si existe inmunorreactividad a nestina, frente al 63% (error típico 0,91) si por el contrario no la hay.



**Gráfico 2.** Curva de Kaplan Meier que muestra la proporción de pacientes en Engel 1 en relación al tiempo tras la cirugía, dependiendo de que sus muestras de hipocampo hayan mostrado o no inmunorreactividad a la nestina (p=0,005)

Los resultados del **análisis multivariante** se expresan en la tabla 33 y en la gráfica 3. La capacidad predictiva del modelo con las variables CA1 y inmunopositividad a Nestina es alta, con un área bajo la curva ROC de 0,774 (capacidad para predecir a los pacientes sin crisis).



**Gráfica 3.** Curva ROC. La capacidad predictiva del modelo con las variables CA1 y inmunopositividad a Nestina es alta, con un área bajo la curva ROC de 0,774 (capacidad para predecir a los pacientes sin crisis).

---

### 6.2.8. ¿Existe alguna variable que se relacione con dejar la medicación tras la cirugía?

De las variables histológicas estudiadas, **sólo la pérdida neuronal en CA1** ( $p=0,036$ ) y CA3 ( $p=0,038$ ) se correlacionaron de forma inversa con un menor consumo de FAES tras la cirugía.

De las variables clínicas estudiadas, el análisis bivariante mostró una mayor probabilidad de dejar la medicación anticomicial entre aquellos pacientes que habían

tenido **antecedentes personales** relacionados con la epilepsia ( $p=0,003$ ), y concretamente, el antecedente de infección en SNC ( $p=0,020$ ).

---

#### 6.2.9. ¿Alguna variable clínica se relaciona con el subtipo histológico o con la tinción positiva para nestina?

De todas las variables clínicas estudiadas, sólo los **antecedentes personales** relacionados con una posible causa de epilepsia se relacionaron con la tinción inmunorreactiva positiva para nestina ( $p=0,043$ ). No se encontró relación estadísticamente significativa entre ninguna variable clínica y el subtipo histológico. Específicamente, no se encontró relación con la edad de inicio de las crisis o el tiempo de epilepsia hasta cirugía.

En relación a la **pérdida neuronal**:

- **La presencia de antecedentes personales se relacionó con una mayor pérdida neuronal en CA1 ( $p=0,028$ ) y CA3 ( $p=0,034$ ), medidas con NeuN**
- **La presencia de auras se relacionó con una mayor pérdida de neuronas en CA3, medida con NeuN ( $p=0,025$ ).**

Ninguna variable estudiada en relación a las exploraciones complementarias se relacionó con una tinción positiva para nestina o con un determinado subtipo histológico.

---

#### 6.2.10. ¿Existe alguna relación entre el volumen del hipocampo medido en la RM y la pérdida neuronal?

En nuestro estudio hemos podido establecer una relación entre el volumen del hipocampo derecho y la pérdida neuronal en CA2, de tal modo que cuanto menor sea el volumen del hipocampo derecho mayor será la pérdida neuronal en CA2 ( $p=0,024$ ).

Del mismo modo, y en el mismo sentido, hemos establecido una relación entre volumen del hipocampo izquierdo y la pérdida neuronal en CA1 ( $p=0,023$ ).

---

6.2.11. ¿Existe relación entre las variables neuropsicológicas estudiadas antes de la cirugía y los hallazgos anatomopatológicos?

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre las variables de los tests neuropsicológicos realizados antes de la cirugía y los distintos subtipos histológicos. Igualmente, no se encontró ninguna relación entre dichas variables y la pérdida neuronal en las distintas áreas del hipocampo. Tampoco se determinó una relación con la inmunorreactividad a nestina.

---

6.2.12. ¿Empeoraron los pacientes desde el punto de vista neuropsicológico tras la intervención?

Se ha descrito con anterioridad la evolución clínica de los pacientes en relación a la memoria y lenguaje desde un punto de vista clínico y cualitativo.

En relación a los test neuropsicológicos aplicados, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de las distintas exploraciones neuropsicológicas antes y después de la cirugía, si bien es cierto que el número de estudios postquirúrgicos disponibles fue limitado ( $n=21$ ). Ver tabla 34

La diferencia de puntuación, antes y tras la cirugía, **del recuerdo libre a corto plazo se relacionó de forma inversa con la pérdida neuronal en CA1 ( $p=0,023$ ), CA2 ( $p=0,049$ ) y CA3 ( $p=0,035$ ). Del mismo modo, el empeoramiento en el Test de la Figura Compleja del Rey se relacionó de forma inversa con la pérdida neuronal en CA1 ( $p=0,046$ ) y CA2 ( $p=0,031$ ).**

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media	P
Par 1	Cipre	91,82	11	20,42	6,157	0.138
	Cipost	97,18	11	15,97	4,816	
Par 2	Bostonpre	47,56	16	6,271	1,568	0.131
	Bostonpost	42,81	16	13,80	3,452	
Par 3	A1tavecpre	37,15	18	16,25	3,83	0.647
	A1tavecpost	35,76	18	17,65	4,16	
Par 4	A5tavecpre	73,61	18	24,11	5,68	0.138
	A5tavecpost	65,97	18	24,92	5,87	
Par 5	RLCPpre	56,25	18	23,28	5,48	0.390
	RLCPpost	51,73	18	28,98	6,83	
Par 6	RLPpre	60,41	18	29,23	6,89	1
	RLPpost	62,50	18	27,53	6,49	
Par 7	Discriminipre	96,01	17	7,83	1,90	0.569
	Discriminipost	89,57	17	25,48	6,18	
Par 8	PdReyinmedpre	37,34	18	21,14	4,98	0.554
	PdReyinmepost	38,50	18	19,62	4,62	
Par 9	PdReydemorpre	36,52	17	21,38	5,18	0.224
	PdReydemorpost	38,31	17	11,12	2,69	

**Tabla 34.** Variaciones de los distintos tests neuropsicológicos tras la cirugía. Test de Boston. Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC); recuerdo inmediato del primer ensayo (A1), recuerdo inmediato del quinto ensayo (A5). RLCP: recuerdo libre a corto plazo. RLP: recuerdo largo plazo. Discrimin: discriminación visual. PdRey: Test de la figura compleja de Rey. Pre: antes de la cirugía. Post: tras el tratamiento quirúrgico.

6.2.13. ¿Se relacionan los resultados de los tests neuropsicológicos antes de la cirugía con la edad de inicio de las crisis, el tiempo de epilepsia hasta la cirugía o el número de FAE consumidos?

Sólo fue posible establecer una relación entre los resultados de **discriminación visual** antes de la cirugía y los años de epilepsia hasta la cirugía ( $p=0,032$ ). No se encontró una relación entre los resultados de los restantes test y los años de epilepsia, la edad de inicio de las crisis o el número de FAE consumidos.

## 7. DISCUSIÓN

---

### 7.1. Características de la serie quirúrgica

En este trabajo se recogen los resultados de una de las series quirúrgicas de ETM-EH con mayor número de pacientes (n=140) de entre todas las publicadas en la literatura. Igualmente, se trata de una de las series de mayor seguimiento, con un seguimiento medio de 8,16 años (2-19 años) (ver tabla 33).

El proceso de selección de los pacientes para cirugía de la epilepsia es similar al utilizado en otros centros con largas series quirúrgicas, así como también el protocolo de evaluación prequirúrgica (Wieser 2004). Este protocolo ha sufrido ciertas variaciones a lo largo del tiempo (por ejemplo la sustitución del SPECT interictal por PET cerebral), lo que explica las pérdidas de pacientes observadas en algunos de las comparaciones analizadas en el apartado anterior.

La Unidad de Cirugía de la Epilepsia fue acreditada por el Ministerio como CSUR (Unidad de Referencia del Sistema Nacional de Salud) en el año 2010, lo que garantiza la experiencia del equipo, sus procesos y procedimientos, la seguridad de los pacientes y la calidad de sus resultados.

El tiempo medio desde el diagnóstico de la epilepsia hasta la intervención fue de 23,76 años (desviación típica de 12,27). Otros estudios han mostrado tiempos similares hasta la intervención, en torno a los 20 años (Berg 2004, Paglioli, Palmmini et al. 2004). Una de las posibles razones para explicar el retraso desde el diagnóstico de epilepsia refractaria hasta la intervención puede ser la propia historia natural de la ETM-EH, con un inicio en la segunda mitad de la primera década, un buen control de las crisis durante muchos años (la llamada *luna de miel*) y una reaparición de las crisis, que se hacen refractarias, y finalmente requieren de cirugía (Engel 1994). Este problema ha sido analizado con mayor detalle en las grandes series quirúrgicas (Berg, Vickrey et al. 2006). Con un periodo medio hasta la cirugía de 20 años, y dos tercios de los pacientes con el inicio de los síntomas durante la niñez o la adolescencia, el tiempo medio para que la epilepsia se considere como resistente a fármacos (definida como el fallo del 2

FAE) fue de 9 años (Berg 2008). Dado que la cirugía temprana puede evitar morbilidad añadida y muerte prematura (Murray and Lopez 1994), se ha sugerido la necesidad de operar a estos pacientes lo antes posible tras el diagnóstico de epilepsia refractaria de acuerdo a la definición de consenso de la ILAE (Engel, McDermott et al. 2012).

---

## 7.2. Control de las crisis tras la cirugía

En nuestra serie, la probabilidad de quedar sin crisis con pérdida de conocimiento tras la cirugía fue del 77,8% al año, del 71,2% a los 5 años y del 75,3% a los 10 años (ILAE 1-2). Si utilizamos la clasificación modificada de Engel, la probabilidad de estar en el grado I de Engel fue del 77,5% al final del seguimiento.

Existen al menos dos metanálisis que analizan el resultado de la cirugía de la epilepsia temporal. En ambos se incluyen, junto a la ETM-EH, otros diagnósticos de epilepsia temporal. La revisión sistemática de McIntosh separa los estudios entre aquellos en los que los pacientes fueron intervenidos antes de 1991 (n=26) y aquellos otros en los que los pacientes fueron intervenidos con posterioridad a esta fecha (n=14). En los estudios anteriores a 1991 la probabilidad de quedar libres de crisis (Engel 1) fue del 61.6% (32.8-85%) con un IC al 95% de 55.3 al 67.9%. En los estudios posteriores a 1991, la media fue de 76,5% (64.1-92.9%) con un IC al 95% del 71.9 al 81% (McIntosh, Wilson et al. 2001). En la revisión de Téllez-Zenteno, se consideraron 40 estudios de epilepsia temporal. A largo plazo, la probabilidad para quedar libre de crisis fue del 66% con un IC al 95% del 62 al 70% (Tellez-Zenteno, Dhar et al. 2005).

Sólo unos pocos estudios están dirigidos de forma específica a conocer los resultados de la cirugía en los pacientes con ETM-EH. Así, el único estudio randomizado que compara el tratamiento quirúrgico con el tratamiento médico comunicó que un 64% de los pacientes alcanzaban el grado I de Engel al año de la cirugía. Sin embargo, sólo el 70% de estos pacientes tenía ETM-EH. Existe otro estudio randomizado, publicado con posterioridad. En él, Engel y colaboradores comunican una probabilidad de estar libre de crisis a los dos años del seguimiento del 73% (Engel, McDermott et al. 2012).

Paglioli y colaboradores realizaron un análisis de supervivencia sobre los resultados de la cirugía de la ETM-EH. La probabilidad de permanecer en clase IA de Engel (totalmente libre de crisis) a los 1, 2, 5 y 10 años fue de 85%, 77%, 74% y 66%, respectivamente, con un seguimiento medio de 8,03 años. La probabilidad de permanecer en el grado I de Engel fue del 89%, 86%, 83% y 81%, respectivamente.

Los datos referidos de forma específica a la ETM-EH pueden ser extraídos de las grandes series quirúrgicas de cirugía de la epilepsia, y se muestran en la tabla 35.

Primer autor	Año	Todos los pacientes		Pacientes con ETM-EH		Pacientes sin ETM-EH		Años seguimiento
		n	Clase I (%)	n	Clase I (%)	n	Clase I (%)	media (rango)
Berkovic SF	1995	135	55 %	85	58 %	50	50 %	3,7 (1-7)
Fried I	1995	73	84 %	43	86 %	30	80 %	n/a (1-5)
Arruda F	1996	74	72 %	47	85 %	27	48 %	2,8 (n/a)
Sperling MR	1996	89	70 %	n/a	n/a	n/a	n/a	5.0
Berg AT	1998	214	71 %	86	84 %	128	63 %	n/a
Radhakrishnan	1998	175	77 %	74	85 %	101	71 %	3,6 (2-6)
Kilpatrick C	1999	56	86 %	56	86 %	0	n/a	3,1 (1-5)
Wiebe S	2001	36	64 %	25	n/a	11	n/a	1,0
Mohamed A	2001	34	79 %	34	79 %	0	n/a	2,6 (1-7)
McIntosh AM	2001	126 estudios	70 %	n/a	n/a	n/a	n/a	2,9 (0-30)
Wieser HG	2003	369	67 %	94	83 %	275	61 %	7,2 (1-24)
Paglioli	2004	135	88 %	135	88 %	0	n/a	5,2 (2-11)
Cohen-Gadol A	2006	399	75 %	113	79 %	286	62 %	6,2 (1,7-10,6)
Jane de Tisi, B	2011	497	52 %	407	57 %	90	55 %	6 (1,2-17,5)

**Tabla 35.** Proporción de pacientes en Engel 1 correspondientes a las mayores series quirúrgicas, tras extraer los datos correspondientes de forma específica a la ETM-EH. Modificada de Paglioli et al. 2004. n/a=no disponible

Del análisis de la tabla se desprende que la probabilidad de quedar libre de crisis con la cirugía de la ETM-EH es mayor que con otras causas de epilepsia temporal resistente a fármacos.

Nuestros resultados son comparables a los descritos en la literatura, con procedimientos quirúrgicos y protocolos similares a los de otros grandes centros quirúrgicos. Las diferencias existentes pueden estar motivadas por la duración del seguimiento y por las variaciones en la retirada de medicación.

El análisis de los resultados a partir de la valoración en consulta de la escala de la ILAE ha ofrecido algún resultado paradójico, como puede ser un mejor control de las crisis a los 10 años (75,3%) con respecto a los 7 años (64%) o los 5 años con respecto a los 2 años.

Creemos que merece la pena detenernos brevemente en la valoración **del uso adecuado de las escalas de resultado en el control de las crisis** (ILAE versus Engel modificada). La clasificación de Engel está ampliamente difundida (Engel and Pedley 2008), pero se han señalado inconvenientes en su aplicación tales como: falta de fiabilidad, inclusión de pacientes con crisis en el grupo Engel 1, dificultades para su utilización en el seguimiento de los pacientes pues el estado de control de las crisis puede variar año tras año, e imposibilidad de comparar la cirugía con otras alternativas de tratamiento (por ejemplo farmacológicas). Por estas razones, la ILAE propuso el uso una nueva escala que ha sido utilizada desde entonces de forma profusa (Wieser, Blume et al. 2001). En nuestro caso, hemos incorporado la escala de la ILAE en el seguimiento del control de las crisis. No obstante, pensamos que esta escala puede verse muy influida por el manejo farmacológico tras la cirugía, y especialmente, por la reducción de la medicación. De hecho, ya se ha comunicado en otros estudios que es frecuente que los pacientes cambien de un grupo a otro a lo largo del seguimiento, ocurriendo entre 3-15% de los pacientes cada año (Hirsch 2012). La razón que justificaría las diferencias obtenidas en las correlaciones estadísticas que hemos obtenido en las distintas etapas de seguimiento (primera revisión, al año, a los dos años, a los 5 años, a los 7 años y a los 10 años de la cirugía) creemos que se encuentra en el manejo y en los cambios en la medicación. De acuerdo a nuestro protocolo, la bajada de medicación comienza al año si los pacientes no han tenido crisis, lo que explica un empeoramiento de los resultados a los dos años. Igualmente, existen cambios de medicación en el caso de que persistan las crisis o estas reaparezcan que ocasionalmente consiguen un control temporal de las crisis. Otras razones que podrían

haber influido son: un sesgo en el seguimiento por las pérdidas o una menor calidad del calendario de crisis con el *espaciamento* en el tiempo de las revisiones en consulta. En cualquier caso, estos factores no deben haber influido en la determinación del Engel al final del seguimiento.

A nuestro juicio, la escala modificada de Engel al final del seguimiento aporta una información más útil cuando se trata de analizar de forma individual el impacto de la cirugía en el control de las crisis. En cualquier caso, se ha descrito una excelente correlación interobservador en el uso indistinto de ambas escalas (Durnford, Rodgers et al. 2011).

El fracaso en el control de las crisis epilépticas constituye un tema de gran interés. Entre las posibles causas se han descrito: incorrecta localización o resección del foco epiléptico, presencia de otro foco epiléptico adicional o progresión de la enfermedad que subyace en el origen de las crisis (Thom, Mathern et al. 2010, Surges and Elger 2013).

---

### 7.3. Factores pronósticos de resultado

En apartados anteriores (ver 3.2.7.1) hemos descrito las variables clínicas recogidas en la literatura que se han relacionado con un mejor pronóstico para control de las crisis en la epilepsia temporal: el origen unilateral de las crisis, la localización focal de las descargas intercríticas, la ausencia de crisis generalizadas, la causa tumoral, la resección completa de la lesión, en el caso de que la hubiera, con o sin las estructuras mediales, la presencia de crisis febriles, la edad temprana en la cirugía o al inicio de la epilepsia, la ausencia de crisis tempranas en la primera semana tras la cirugía, la presencia de hipometabolismo en la PET y la baja frecuencia de crisis previa a la cirugía (Tonini, Beghi et al. 2004, Spencer and Huh 2008, Ryvlin and Rheims 2016, West, Nolan et al. 2016).

En nuestro estudio, de las diversas variables analizadas (sexo, dominancia, edad inicio de las crisis, tiempo de epilepsia, edad en cirugía, antecedentes familiares de epilepsia, antecedentes personales, crisis febriles, antecedentes de infección del SNC e historia

de más de un tipo de crisis), sólo hemos encontrado significación estadística entre la existencia de **antecedentes personales relacionados con una posible etiología de la epilepsia** (alteraciones perinatales, del desarrollo, convulsiones febriles, TCE, infecciones del SNC) **y un mejor pronóstico en el control de crisis** tras la cirugía. Esta significación estadística se perdía cuando se analizaban por separado cada una de estas variables, probablemente relacionado con el tamaño muestral y la *potencia* de los test utilizados.

La presencia de antecedentes que puedan actuar como factores predisponentes de las crisis es frecuente en los pacientes con ETM-EH (50-80% de los casos) (Baulac, Gourfinkel-An et al. 2004). En nuestro estudio, estos antecedentes aparecieron en el 49% de los pacientes. Su relación con el pronóstico tras la cirugía es más controvertido. Algunos autores no han encontrado significación estadística (Hardy, Miller et al. 2003, Schramm, Lehmann et al. 2011, Elliott, Bollo et al. 2013, Goldenholz, Jow et al. 2016). Otros han relacionado su presencia con un peor pronóstico tras la cirugía (Hennessy, Elwes et al. , Aguglia, Beghi et al. 2011, Adry, Meguins et al. 2016). Y los hay que los han considerado como factores de buen pronóstico (Savitr Sastri, Arivazhagan et al. 2014).

La presencia de auras psíquicas en nuestra serie se ha relacionado también con un peor pronóstico ( $p=0,033$ ). El *déjà vu* es un fenómeno muy común en los miembros de las familias con ETM benigna ligada al cromosoma 4q13.2-q21.3 (Hedera, Blair et al. 2007). Sin embargo algunos autores, aunque sin alcanzar significación estadística, la consideran como un factor de buen pronóstico (Aguglia, Beghi et al. 2011).

También hemos analizado distintas variables de las exploraciones que conforman el estudio prequirúrgico de la epilepsia. Ninguna de ellas se relacionó con un mejor resultado en control de las crisis tras la cirugía. El estudio de la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las diferentes exploraciones, mostró que la exploración de mayor sensibilidad para el diagnóstico de EMT-EH es el video-EEG (77,8%), seguido de la RM craneal (76,7%). Sin embargo la especificidad es baja, siendo del 30,4% y del 28%, respectivamente. Si nos referimos a la capacidad para pronosticar libertad de crisis al final del resultado, la prueba de mayor sensibilidad sigue siendo el video-EEG

(77,8%) seguido de la RM craneal (76,7%). De nuevo, la especificidad de ambas exploraciones es baja, del 30,4% y del 28%, respectivamente. De forma interesante, la especificidad del SPECT intercrítico es del 83,3%. Estos datos permitirían corroborar la hipótesis que formulamos en el prefacio de la tesis en el sentido de que tanto la semiología de las crisis, como los hallazgos de las distintas exploraciones, parecen estar más en relación con la localización del área epileptogénica que con el substrato anatomopatológico o el pronóstico de la cirugía.

---

#### 7.4. Efectos adversos de la cirugía

En nuestro estudio, la afectación campimétrica visual fue frecuente, afectando al 22,1% de los pacientes. En el seguimiento se produjeron 2 fallecimientos: un suicidio y una muerte súbita (SUDEP).

En la revisión de la literatura la mortalidad es inferior al 1% (Schaller and Cabrilo 2016). En nuestra serie no ha habido mortalidad quirúrgica. La morbilidad es inferior al 5%, con secuelas en el 1-2%. El déficit de campo visual (cuadrantanopsia en diferente grado) afecta al 50% de los pacientes (Clusmann and Schramm 2012). Creemos que las modificaciones en la técnica de Spencer y la preservación de la sustancia blanca temporal (*radiaciones ópticas de Gratiolet*) podrían explicar la menor afectación del campo visual de nuestra serie (Winston, Daga et al. 2014). El resto de complicaciones de nuestra serie son similares a las descritas en otras series quirúrgicas (Salanova, Markand et al. 2002).

Las personas con epilepsia tienen entre 3 y 25 veces más riesgo de suicidarse que aquellas que no la tienen (Christensen, Vestergaard et al. 2007). Bell y colaboradores calcularon que los pacientes con epilepsia y resección del lóbulo temporal tenían una mayor mortalidad por suicidio que los casos no quirúrgicos (tasa de mortalidad estandarizada del 13,9 frente al 3.3) (Bell, Gaitatzis et al. 2009). En la serie de Hamid y colaboradores, de 396 pacientes intervenidos, 4 de 27 muertes fue debida a suicidio. De forma interesante, aquellos pacientes que se suicidaron tenían un buen control de las crisis y afirmaban que, basados en su experiencia, se hubieran vuelto a operar de haber tenido de nuevo la oportunidad. En relación a las causas de la mayor tasa de

suicidios, se especula que podría ser debida a la lesión directa de los circuitos límbicos y la afectación de los circuitos serotoninérgicos (Hamid, Devinsky et al. 2011).

La muerte súbita (SUDEP) es una causa conocida de muerte en pacientes con epilepsia. Su etiología es desconocida, pero típicamente se asocia con una crisis comicial (Devinsky 2011). Su incidencia en pacientes con epilepsia crónica oscila entre los 1,1 y los 5,9/1000 persona-años (Mansouri, Alhadid et al. 2015). En las series quirúrgicas la incidencia es variable: un estudio sueco comunicó 6 muertes por SUDEP en 596 pacientes operados (Nilsson, Ahlbom et al. 2003); un estudio inglés documentó 6 casos en 306 lobectomías temporales (Seymour, Granbichler et al. 2012).

---

## 7.5. Neuropsicología

En nuestro estudio no hemos podido establecer una relación estadísticamente significativa entre los resultados de los distintos tests neuropsicológicos aplicados antes de la cirugía y las variables histológicas estudiadas, incluida la pérdida neuronal y la inmunorreactividad a nestina. Del mismo modo, no hemos encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre los diversos test neuropsicológicos realizados, antes y después de la cirugía.

No hemos hallado una correlación entre la afectación de la memoria tras la cirugía y los distintos subtipos de ETM-EH. Otros autores han obtenido resultados similares (Prada Jardim, Liu et al. 2017). Sin embargo, **hemos podido establecer una relación entre dicha afectación y la pérdida neuronal medida con NeuN:**

- Aquellos pacientes con menor pérdida neuronal en CA1 ( $p=0,023$ ), CA2 ( $p=0,049$ ) y CA3 ( $p=0,035$ ) tuvieron un mayor deterioro del recuerdo libre a corto plazo (memoria verbal) tras la cirugía.
- Aquellos pacientes con menor pérdida neuronal en CA1 ( $p=0,046$ ) y CA2 ( $p=0,031$ ) tuvieron mayor afectación de memoria visual (test de la Figura Compleja del Rey) tras la cirugía.

En la revisión de la literatura, tras la intervención quirúrgica se ha descrito una mejoría de la memoria en un tercio de los pacientes, pero puede haber un deterioro hasta en el

25% de ellos, especialmente en aquellos de más edad (Hermann, Seidenberg et al. 2006, Thompson, Baxendale et al. 2015). En nuestro caso, no hemos podido objetivar este deterioro. En la misma línea que nuestros resultados, se ha comunicado que aquellos pacientes con un hipocampo mejor preservado tendrán un mayor deterioro postoperatorio de la memoria verbal (Witt, Coras et al. 2015). Del mismo modo, algunos autores han señalado que es más frecuente el deterioro de la memoria tras la intervención en la ETM-EH tipo 2 de la ILAE (Coras, Pauli et al. 2014) o con un CA1 con menor pérdida neuronal y gliosis (Baxendale, Van Paesschen et al. 1998).

Se ha establecido una relación entre los resultados neuropsicológicos y el volumen hipocampal determinado en las imágenes de RM (Trenerry, Westerveld et al. 1995) que a su vez se correlaciona con la pérdida neuronal (Jardim, Corso et al. 2016). Esta relación tiene un gran interés ya que permitiría predecir el resultado de la cirugía desde el punto de vista funcional a partir de la imagen de RM craneal, evitando la realización de test invasivos, como el test de WADA (Loring, Murro et al. 1993).

---

## 7.6. Manejo de la medicación tras la cirugía

La determinación del pronóstico con la anatomía patológica puede tener interés en el seguimiento de estos pacientes. Un caso particular controvertido lo constituye el **manejo de la medicación anticomicial en los pacientes intervenidos**. Este aspecto ha sido analizado en profundidad en la *Guía Andaluza de Epilepsia* (Sociedad Andaluza de Epilepsia 2015). En un metanálisis de 25 estudios realizados en niños y adultos, se analizaron los datos de 2901 pacientes a los que se redujo la medicación tras cirugía de la epilepsia (90% de los casos cirugía sobre el lóbulo temporal). El riesgo de recurrencia promedio fue del 18% (rango: 0-55%), aunque la mayor parte de los estudios eran retrospectivos y no controlados. Existen dos estudios prospectivos y controlados donde se analizó el cese de la medicación tras la cirugía. En ambos casos no se encontraron diferencias en el control de las crisis a largo plazo entre aquellos pacientes a los que se les redujo la medicación y aquellos otros en los que se mantuvo sin reducir. En el estudio de Berg y colaboradores volvieron a tener crisis 73 de los 165 pacientes (45%) a los que no se redujo la medicación, frente a 41 de 129 (32%) a los que se intentó

reducir (Berg, Vickrey et al. 2006). En el estudio de Kerling y colaboradores se produjeron CE en 10 de 26 (38,5%) del grupo en que no se redujo la medicación y en 8 de 34 (23,5%) del grupo en que se intentó reducir (Kerling, Pauli et al. 2009). Entre los factores de riesgo asociados de forma más consistente en los distintos estudios a recurrencia de CE tras reducción de FAE después de la cirugía se encuentran: presencia de crisis antes de iniciar el descenso de medicación, duración de la epilepsia mayor de 11 años, retirada precoz de medicación (menos de 10 meses tras la cirugía) y EEG anormal un año tras la cirugía (Sociedad Andaluza de Epilepsia 2015). En nuestro caso, aquellos pacientes que presentaban un EEG normal al año de la intervención ( $p=0,002$ ), o en años posteriores ( $p=0,001$ ), tenían más probabilidad de alcanzar un Engel 1 al final del seguimiento.

En nuestro estudio el 59,3% de los pacientes dejarán la medicación tras la cirugía. De ellos, 23 pacientes la reiniciarán de nuevo por reaparición de las crisis. En nuestro estudio la recidiva de las crisis se produjo en el 27,7% de los pacientes que habían dejado la medicación. Finalmente, serán 29 pacientes los que al final del seguimiento se encuentren sin medicación (24%). Este porcentaje es similar al observado en la literatura y expresa el porcentaje de pacientes que realmente curan su epilepsia (de Tisi, Bell et al. 2011). En nuestro caso, la probabilidad de dejar la medicación se relaciona con la presencia de antecedentes personales ( $p=0,003$ ) y, de forma inversa, con la pérdida neuronal en CA1 ( $p=0,036$ ) y CA3 ( $p=0,038$ ), ambas variables relacionadas con la resultado en el control de las crisis. No hemos podido demostrar la relación con la expresión de nestina y otras variables clínicas.

---

## 7.7. El papel de la inmunohistoquímica en la ETM-EH

En este trabajo doctoral hemos demostrado la presencia de células inmunorreactivas para la nestina en el hipocampo de los pacientes con epilepsia temporal medial y esclerosis hipocampal (51,4% de los pacientes). Además, de forma estadísticamente significativa, hemos podido relacionar la presencia de células inmunorreactivas para la nestina con la existencia de un antecedente etiológico conocido de epilepsia (tales como infecciones de SNC, antecedentes perinatales, TCE, o antecedentes del

desarrollo) ( $p=0,043$ ). Finalmente, hemos demostrado el valor de la **inmunohistoquímica en la ETM-EH**, más allá de la ayuda al diagnóstico, como un elemento clave para determinar el pronóstico en el control de las crisis tras la cirugía: **la inmunorreactividad a nestina ( $p=0,03$ ) y la mayor pérdida neuronal en CA1 ( $p=0,008$ )**, determinada mediante la inmunotinción para NeuN, son factores de buen pronóstico para el control de las crisis epilépticas a largo plazo.

Los hallazgos son muy relevantes:

- En primer lugar, porque pueden determinar cambios de actitud en el seguimiento de los pacientes intervenidos de epilepsia, como por ejemplo, en la bajada de medicación tras las crisis.
- En segundo lugar, porque incluso con muestras parciales que impiden establecer de forma adecuada el subtipo histológico, es posible establecer un pronóstico anatomopatológico en el control de las crisis.
- En tercer lugar, porque permite formular hipótesis sobre la fisiopatología de la ETM-EH, el tipo de epilepsia resistente a fármacos más frecuente y en el que la cirugía fracasa en el 30% de los casos.

La mayoritaria *co-localización* de nestina y PGFA obtenida en nuestro estudio orienta a la expresión de nestina por una línea celular de diferenciación glial más que a una línea neuronal. En este sentido, podría tener más relación con procesos de astrogliosis reactiva que con aquellos relacionados con neurogénesis *sensu stricto*. En ratas, la glia radial expresa inmunorreactividad a nestina (Hockfield and McKay 1985). También se ha observado que puede ser expresada de nuevo en poblaciones gliales maduras durante la astrogliosis reactiva, por razones hasta ahora desconocidas (Lin, Matesic et al. 1995, Holmin, Almqvist et al. 1997, Miyaguchi 1997).

Ya hemos indicado con anterioridad que diversos tipos de daños en el SNC dan lugar a gliosis reactiva con expresión de novo de nestina (isquemia, trauma craneal o espinal, procesos inflamatorios y epilepsia) (ver páginas 72 y 73). En nuestro estudio existe además una relación estadísticamente significativa entre la presencia de antecedentes personales, entendidos como aquellos que pueden actuar como factores etiológicos de

la ETM-EH, y la inmunorreactividad a nestina ( $p=0,043$ ). No hemos encontrado en la literatura comunicaciones previas similares.

Estos hallazgos permitirían formular la hipótesis de que la inmunorreactividad a nestina es positiva en aquellos pacientes con una causa conocida de ETM-EH y probablemente refleja mecanismos de gliosis e intentos de reparación lesional. El papel de la glía en la epileptogénesis no ha sido establecido, pero probablemente participe mediante la activación de mecanismos inflamatorios, cambios en la modulación de la actividad sináptica y la excitabilidad neuronal, la modificación de la mielinización y la alteración de la barrera hematoencefálica (Binder and Steinhauser 2006, Yang, Zhou et al. 2010) (ver punto 3.2.6.2).

De ser cierta esta hipótesis, resultan intrigantes las razones por las que permanecen en el hipocampo fenómenos de gliosis reactiva con expresión de nestina, a pesar de haber pasado tanto tiempo tras la actuación del agente etiológico. En la mayor parte de los modelos experimentales que describíamos, la expresión de nestina por parte de las células gliales comenzaba muy pronto tras la actuación del agente lesivo, pero volvía a niveles basales a las pocas semanas o meses (Gilyarov 2008). La única explicación que nos parece razonable es la actuación continuada o posterior de otros factores que mantengan este proceso, como por ejemplo, las propias crisis epilépticas (Umeoka, Miyamoto et al. 2001). Esta hipótesis es compatible con el modelo etiológico multifactorial (predisposición genética, evento inicial precipitante, teoría del doble impacto) que hemos desarrollado en el punto 3.2.6 de esta tesis.

Modelos experimentales de epilepsia han mostrado la expresión de nestina por células gliales (Clarke, Shetty et al. 1994, Nakagawa, Miyamoto et al. 2004). Igualmente, se ha demostrado la expresión de nestina en el neocortex temporal de pacientes con epilepsia resistente a fármacos, relacionándose con la duración de la epilepsia y la frecuencia de las crisis (Wang, Wang et al. 2009). Otros autores han señalado una menor inmunorreactividad a nestina en GD en pacientes con ETM resistente a fármacos frente a un grupo control (D'Alessio, Konopka et al. 2015), o su expresión la han limitado a aquellos pacientes que fueron intervenidos antes de los 2 años de edad (Blumcke, Schewe et al. 2001). En nuestro caso no hemos podido establecer una

relación entre la inmunorreactividad a nestina y la edad de inicio de las crisis, el tiempo de duración de la epilepsia o la edad en el momento de la intervención. El estudio de D'Alessio y colaboradores se centra en el giro dentado, mientras que en nuestro caso la mayor parte de las células que expresan nestina tienen una localización subependimaria. Por su parte, Blümcke y colaboradores localizan las células que expresan nestina en la capa subgranular del GD o en *el hilus*, y las caracterizan como neuronas. En ambos casos, se trata series limitadas de 16 y 27 pacientes, respectivamente.

De forma interesante, hemos observado que SOX-2 tiene una alta expresión en la glía reactiva, y que no se asocia a la neoexpresión de nestina. SOX-2 es un marcador de célula madre neural, relacionado con la regulación de la pluripotencialidad y el mantenimiento de las propiedades de las células madre, que habitualmente se pierde durante el proceso de maduración glio-neuronal (Mansouri, Nejad et al. 2016). No hemos podido establecer el significado de esta expresión ni hemos encontrado literatura al respecto, por lo que creemos que puede ser una línea provechosa de investigación para el futuro.

En relación a las razones por las que la glia del hipocampo expresa nestina sólo podemos hacer especulaciones. Estas células no se encuentran en mitosis pero probablemente conserven potencial de proliferación, diferenciación y migración. Su presencia subependimaria explicaría su activación y probable migración a las zonas dañadas, donde pondrían en marcha fenómenos paradójicos de epileptogénesis (Wang, Wang et al. 2009).

En nuestro trabajo, aquellos pacientes en los que existe expresión de nestina en el hipocampo resecado tienen de forma significativa un pronóstico mucho mejor de control de las crisis a largo plazo ( $p=0,003$ , análisis multivariante). Tampoco existen comunicaciones a este respecto en la literatura revisada. La probabilidad de estar libre de crisis (Engel 1) a los 10 años es del 86% si existe inmunorreactividad a nestina frente al 63% si no la hay. Es decir, la intervención es más efectiva en aquellos pacientes en los que existen fenómenos de gliosis reactiva con expresión de nestina en el hipocampo, lo que apoya la conclusión de que estos fenómenos de gliosis reactiva están ligados a la

epileptogénesis. Probablemente, los mecanismos que intervienen en la epilepsia resistente a fármacos en pacientes sin expresión de nestina sean diferentes o mixtos.

---

## 7.8. La clasificación en subtipos de la ETM-EH

**La clasificación en subtipos de la ETM-EH** tiene sentido si se correlaciona con determinadas características clínicas o de resultado. En la literatura existen comunicaciones contradictorias a este respecto, aunque los datos orientan a un mejor pronóstico de las formas clásicas y severas (agrupadas en el subtipo ILAE 1)(Blumcke, Pauli et al. 2007, Stefan, Hildebrandt et al. 2009). Nuestro estudio apunta también en esta dirección: a los 5 años los subtipos clásico (76,9% sin crisis) y *severo* (80% sin crisis) tienen un mejor pronóstico en el control de las crisis frente a las formas atípicas (12,5% sin crisis). Esta diferencia es estadísticamente muy significativa ( $p=0,001$ ).

De forma interesante, hemos podido establecer una clara correlación **entre la pérdida neuronal, especialmente en CA1** (análisis multivariante,  $p=0,008$ ) y el control de las crisis al final del seguimiento. La pérdida neuronal constituye, junto a la gliosis, el elemento distintivo de la ETM-EH, y por esa razón se han incorporado de forma sistemática en las distintas clasificaciones histológicas de la ETM-EH (ver punto 3.3.3). Gliosis y pérdida neuronal son también los dos aspectos claves en la fiopatología de la enfermedad (Thom 2014).

De gran importancia es la posibilidad de determinar la pérdida neuronal en los distintos subcampos del CA mediante el estudio de RM craneal (Jardim, Corso et al. 2016, Stefanits, Springer et al. 2017), lo que permitirá pronosticar el tipo histológico y el resultado en el control de las crisis antes de la cirugía.

Un aspecto de interés lo constituye aquellas **muestras fragmentadas o pobremente** orientadas en las que la clasificación histológica de la EMT-EH constituye un auténtico desafío. En nuestra serie, la EH no clasificable alcanza el 25,4% del total de muestras. Blumcke, Thom et al. en 2013 valoraron recoger los términos de “probable EH” cuando es demostrable la existencia de esclerosis en el área CA1 y “posible EH” cuando lo es en CA4 (Blumcke, Thom et al. 2013). Debido al escaso acuerdo en la valoración

interobservador obtenido en la serie de su estudio, hemos descartado la inclusión de esas dos categorías diagnósticas en la clasificación.

En nuestro estudio no hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre las variables neuropsicológicas estudiadas y los hallazgos neuropatológicos, tanto en relación al subtipo histológico, como a la pérdida neuronal o la inmunorreactividad a nestina. Prada y colaboradores han correlacionado el déficit en memoria con algunos factores histológicos tales como: menor expresión de NeuN o MAP2 LI in CA4, CA1, GD y *subiculum*, y una peor preservación de las fibras musgosas. Sin embargo, al igual que nosotros, no encontraron relación entre el subtipo de EH y los resultados en relación a la memoria antes o tras la cirugía. La explicación probablemente se encuentre en el carácter multifuncional de la disfunción de la memoria donde, junto a la pérdida neuronal, intervienen otros factores como la alteración en los circuitos hipocampales y las fibras axonales, la capacidad de regeneración y los cambios degenerativos (Prada Jardim, Liu et al. 2017).

En esta tesis hemos demostrado que la pérdida neuronal en CA1 y la expresión de nestina presentan una capacidad predictiva elevada, con un área bajo la curva ROC de 0,774 (capacidad para predecir pacientes sin crisis al final del seguimiento).

A nuestro juicio, un complemento razonable a las clasificaciones propuestas sería el uso de una clasificación que incorporara la expresión de nestina. La expresión de nestina tiene correlación clínica y de resultados, un fundamento fisiopatológico plausible y podría solventar al menos parcialmente el problema de las muestras fragmentadas, favoreciendo la fiabilidad de la clasificación interobservadores. En todo caso, creemos que la inmunorreactividad a nestina debería incorporarse al panel de anticuerpos que se recomienda que deben utilizarse de forma rutinaria para el diagnóstico de la ETM-EH (Blumcke, Aronica et al. 2016).

---

## 7.9. Limitaciones del estudio

Este estudio tiene limitaciones. Las principales son:

- En primer lugar, se extiende cerca de 2 décadas en el tiempo y el tratamiento se realiza en un único centro. En relación a lo primero, se han producido modificaciones a lo largo del tiempo, especialmente en la evaluación prequirúrgica de los pacientes. Esto ha determinado que el tamaño muestral de algunos subgrupos de pacientes no permitiera alcanzar la significación estadística. En relación a lo segundo, es difícil conocer cómo de extrapolables son nuestros resultados a otros centros.
- En segundo lugar, como sucede virtualmente en todos los estudios, la determinación del número de crisis o su ausencia se basa únicamente en lo comunicado por el paciente. Previamente se había sugerido que los calendarios de crisis son muy imprecisos (Hoppe, Poepel et al. 2007).
- En tercer lugar, no se ha evaluado la calidad de vida (por ejemplo la posibilidad de conducción) ni aspectos laborales, ni sociales relacionados con el tratamiento. Este hecho es relevante, En último término, es la mejora de la calidad de vida el objetivo fundamental de la cirugía.

## 8. CONCLUSIONES

En este trabajo de tesis doctoral se recogen los resultados del análisis de una de las series quirúrgicas de ETM-EH con mayor número de pacientes (n=140) y mayor seguimiento (seguimiento medio de 8,16 años) de entre todas las publicadas en la literatura. La mayor parte de las series quirúrgicas publicadas previamente incluyen pacientes con distintos tipos de epilepsia temporal, y son pocas las que analizan de forma específica la ETM-EH. Además, se trata de una serie homogénea en la evaluación prequirúrgica, en el seguimiento de los pacientes, en las técnicas neuropatológicas utilizadas y en la propia técnica quirúrgica empleada.

Se han caracterizado los distintos subtipos clinicopatológicos de la ETM-EH, mediante la aplicación de las técnicas de inmunohistoquímica. De especial relieve, son las aportaciones originales de este trabajo sobre el papel pronóstico de la inmunorreactividad a nestina en el hipocampo de los pacientes intervenidos. Es por esta razón, que hemos propuesto la inclusión de la inmunohistoquímica a nestina en el panel de anticuerpos que deben utilizarse de forma rutinaria para el diagnóstico de ETM-EH.

A modo de resumen, podemos enumerar las principales conclusiones del estudio:

1. Se ha validado la utilidad clínica de la clasificación de consenso de los subtipos histológicos de EH de la ILAE, demostrándose mejores resultados para las formas clásica y severa (ILAE 1), frente a las formas atípicas.
2. Se ha demostrado la presencia de células inmunorreactivas para la nestina en el hipocampo de los pacientes con epilepsia temporal medial y esclerosis hipocampal.
3. Se ha relacionado de forma estadísticamente significativa la presencia de células inmunorreactivas para la nestina con la existencia de un antecedente etiológico conocido de epilepsia (tales como infecciones de SNC, antecedentes perinatales, TCE, o antecedentes del desarrollo).
4. Se ha demostrado el valor de la inmunohistoquímica en la ETM-EH, como un elemento clave para determinar el pronóstico en el control de las crisis tras la

- cirugía: la inmunorreactividad a nestina y la mayor pérdida neuronal en CA1 (determinada mediante la inmunotinción para NeuN), son factores de excelente pronóstico para el control de las crisis epilépticas a largo plazo (análisis multivariante).
5. Se ha podido establecer el valor de la inmunohistoquímica en el pronóstico neuropsicológico de los pacientes: aquellos pacientes con menor pérdida neuronal en el CA medida con NeuN tienen una mayor afectación de la memoria verbal y visual tras la cirugía.
  6. Se ha formulado una hipótesis sobre la etiopatogenia de la ETM-EH fundamentada en los hallazgos clínico-patológicos analizados. La presencia de inmunohistoquímica a nestina expresada por células de estirpe glial en aquellos pacientes en los que se conoce como antecedente un posible desencadenante de epilepsia (primer impacto de epilepsia) y su relación con un mejor pronóstico en el control de las crisis tras la cirugía, sugiere un papel importante de la gliosis reactiva en la etiopatogenia de la ETM-EH. Un tema de gran interés constante en el tiempo ha sido la búsqueda de las causas que determinan el fracaso de la cirugía en aproximadamente el 30% de los pacientes a los que se diagnostica de ETM-EH. Nuestro estudio sugiere que en este subgrupo de pacientes, muchos de ellos *nestina negativos*, los mecanismos que intervienen en el origen de las crisis son diferentes o mixtos.
  7. Se ha establecido el valor de la historia clínica, y especialmente de los antecedentes personales, en el pronóstico tras la cirugía de la ETM-EH.
  8. Se ha determinado la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las diversas exploraciones de la evaluación prequirúrgica de epilepsia, en el diagnóstico de ETM-EH y en el control de las crisis tras la cirugía.
  9. Se ha establecido la seguridad del tratamiento quirúrgico de la ETM-EH, sin mortalidad en nuestra serie y con una muy baja morbilidad.
  10. Se han validado los excelentes resultados a largo plazo de la cirugía de la ETM-EH, con un control de crisis en el 77,5% de los pacientes al final del seguimiento.

11. Finalmente, se ha comprobado la calidad del tratamiento quirúrgico de la ETM-EH del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, a partir del análisis de los resultados en control de las crisis y de los efectos adversos del tratamiento y de su comparación con los obtenidos en los centros de mayor prestigio internacional.

---

## 8.1. Nuevas líneas de investigación

Este trabajo abre nuevos caminos o líneas de investigación que se podrían desarrollar en el futuro:

1. Son necesarios nuevos trabajos clínicos en otras series quirúrgicas que nos permitan extrapolar a otros centros el papel pronóstico de la nestina en la cirugía de la ETM-EH.
2. El valor pronóstico de la nestina puede tener utilidad en el seguimiento de los pacientes y, especialmente, en el manejo de la medicación tras la cirugía. Nuevos trabajos podrían corroborar su utilidad en la retirada precoz de la medicación y en la disminución de las recurrencias tras la misma.
3. Son necesarios estudios experimentales que verifiquen la hipótesis formulada sobre el papel de la nestina en la gliosis reactiva y su relación con la etiopatogenia de la epilepsia resistente a fármacos en la ETM-EH.
4. Hemos afirmado que la mayoría de los datos clínicos y exploratorios orientan hacia el origen temporal de las crisis pero que, sin embargo, es la anatomía patológica la que determina en gran medida el pronóstico en el control de las crisis y la que podría explicar el fracaso de la cirugía en un 30% de los pacientes intervenidos. Sería de gran valor establecer variables clínicas, de imagen o de laboratorio que pudieran predecir los hallazgos neuropatológicos en el hipocampo de estos pacientes y establecer el pronóstico antes de la cirugía. En este sentido, la RM de alto campo y su correlación anatomopatológica constituye un área de investigación de gran interés para el futuro (Stefanits, Springer et al. 2017).

5. Hemos observado que SOX-2 tiene una alta expresión en la glía reactiva, y que no se asocia a la neoexpresión de nestina. SOX-2 es un marcador de célula madre neural, relacionado con la regulación de la pluripotencialidad y el mantenimiento de las propiedades de las células madre, que habitualmente se pierde durante el proceso de maduración glio-neuronal. Nuevos trabajos podrían determinar su relación con la neurogénesis, la fisopatología o el pronóstico tras la cirugía.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

Adry, R. A., L. C. Meguins, S. C. da Silva Junior, C. U. Pereira, G. M. de Araujo Filho and L. H. Marques (2016). "Factors predicting the outcome following surgical treatment of mesial temporal epilepsy due to mesial temporal sclerosis." Acta Neurochir (Wien) **158**(12): 2355-2363.

Aguglia, U., E. Beghi, A. Labate, F. Condino, V. Cianci, L. Mumoli, S. Gasparini, A. Quattrone and A. Gambardella (2011). "Age at onset predicts good seizure outcome in sporadic non-lesional and mesial temporal sclerosis based temporal lobe epilepsy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **82**(5): 555-559.

Aikia, M., T. Salmenpera, K. Partanen and R. Kalviainen (2001). "Verbal Memory in Newly Diagnosed Patients and Patients with Chronic Left Temporal Lobe Epilepsy." Epilepsy Behav **2**(1): 20-27.

Al-Otaibi, F., S. S. Baesa, A. G. Parrent, J. P. Girvin and D. Steven (2012). "Surgical techniques for the treatment of temporal lobe epilepsy." Epilepsy Res Treat **2012**: 374848.

Alonso Vanegas, M. A., S. M. Lew, M. Morino and S. A. Sarmiento (2017). "Microsurgical techniques in temporal lobe epilepsy." Epilepsia **58 Suppl 1**: 10-18.

Altman, J. and G. D. Das (1965). "Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats." The Journal of comparative neurology **124**(3): 319-335.

Amaral, D. G., H. E. Scharfman and P. Lavenex (2007). "The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies)." Prog Brain Res **163**: 3-22.

Andersen, P. (2007). The hippocampus book. New York ; Oxford, Oxford University Press.

Argumosa, A. and J. L. Herranz (2000). "[Economic costs of childhood epilepsy in Spain]." Revista de Neurologia **30**(2): 104-108.

Arnedo, M., M. Espinosa, R. Ruiz and J. C. Sanchez-Alvarez (2006). "[Neuropsychological intervention in patients with epilepsy]." Rev Neurol **43 Suppl 1**: S83-88.

Arts, W. F., O. F. Brouwer, A. C. Peters, H. Stroink, E. A. Peeters, P. I. Schmitz, C. A. van Donselaar and A. T. Geerts (2004). "Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood." Brain **127**(Pt 8): 1774-1784.

Awad, I. A., M. H. Nayel and H. Luders (1991). "Second operation after the failure of previous resection for epilepsy." Neurosurgery **28**(4): 510-518.

Bandopadhyay, R., J. Y. Liu, S. M. Sisodiya and M. Thom (2014). "A comparative study of the dentate gyrus in hippocampal sclerosis in epilepsy and dementia." Neuropathol Appl Neurobiol **40**(2): 177-190.

Barba, C., S. Rheims, L. Minotti, M. Guenot, D. Hoffmann, S. Chabardes, J. Isnard, P. Kahane and P. Ryvlin (2016). "Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures." Brain **139**(Pt 2): 444-451.

Barbaro, N. M., M. Quigg, D. K. Broshek, M. M. Ward, K. R. Lamborn, K. D. Laxer, D. A. Larson, W. Dillon, L. Verhey, P. Garcia, L. Steiner, C. Heck, D. Kondziolka, R. Beach, W. Olivero, T. C. Witt, V. Salanova and R. Goodman (2009). "A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: seizure response, adverse events, and verbal memory." Ann Neurol **65**(2): 167-175.

Bartha, L., E. Trinkla, M. Ortler, E. Donnemiller, S. Felber, G. Bauer and T. Benke (2004). "Linguistic deficits following left selective amygdalohippocampectomy: a prospective study." Epilepsy Behav **5**(3): 348-357.

Baulac, M. (2015). "MTLE with hippocampal sclerosis in adult as a syndrome." Rev Neurol (Paris) **171**(3): 259-266.

Baulac, S., I. Gourfinkel-An, R. Nabbout, G. Huberfeld, J. Serratosa, E. Leguern and M. Baulac (2004). "Fever, genes, and epilepsy." Lancet Neurol **3**(7): 421-430.

Baver, S. A. and J. Altman (1975). "Radiation-induced interference with postnatal hippocampal cytogenesis in rats and its long-term effects on the acquisition of neurons and glia." J Comp Neurol **163**(1): 1-19.

Baxendale, S., P. J. Thompson and J. S. Duncan (2008). "The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: an international survey." Epilepsia **49**(4): 715-720; discussion 720-715.

Baxendale, S., P. J. Thompson and J. W. Sander (2013). "Neuropsychological outcomes in epilepsy surgery patients with unilateral hippocampal sclerosis and good preoperative memory function." Epilepsia **54**(9): e131-134.

Baxendale, S. A., W. Van Paesschen, P. J. Thompson, J. S. Duncan, W. F. Harkness and S. D. Shorvon (1998). "Hippocampal cell loss and gliosis: relationship to preoperative and postoperative memory function." Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol **11**(1): 12-21.

Bear, D. M. and P. Fedio (1977). "Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy." Arch Neurol **34**(8): 454-467.

Bell, B. D., M. Seidenberg, B. P. Hermann and K. Douville (2003). "Visual and auditory naming in patients with left or bilateral temporal lobe epilepsy." Epilepsy Res **55**(1-2): 29-37.

Bell, G. S., A. Gaitatzis, C. L. Bell, A. L. Johnson and J. W. Sander (2009). "Suicide in people with epilepsy: how great is the risk?" Epilepsia **50**(8): 1933-1942.

Berg, A. T. (2004). "Understanding the delay before epilepsy surgery: who develops intractable focal epilepsy and when?" CNS Spectr **9**(2): 136-144.

Berg, A. T. (2008). "The natural history of mesial temporal lobe epilepsy." Current opinion in neurology **21**(2): 173-178.

Berg, A. T., S. F. Berkovic, M. J. Brodie, J. Buchhalter, J. H. Cross, W. van Emde Boas, J. Engel, J. French, T. A. Glauser, G. W. Mathern, S. L. Moshe, D. Nordli, P. Plouin and I. E. Scheffer (2010). "Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009." Epilepsia **51**(4): 676-685.

Berg, A. T. and M. M. Kelly (2006). "Defining intractability: comparisons among published definitions." Epilepsia **47**(2): 431-436.

Berg, A. T., J. Langfitt, S. Shinnar, B. G. Vickrey, M. R. Sperling, T. Walczak, C. Bazil, S. V. Pacia and S. S. Spencer (2003). "How long does it take for partial epilepsy to become intractable?" Neurology **60**(2): 186-190.

Berg, A. T., S. R. Levy, F. M. Testa and R. D'Souza (2009). "Remission of epilepsy after two drug failures in children: a prospective study." Ann Neurol **65**(5): 510-519.

Berg, A. T., B. G. Vickrey, J. T. Langfitt, M. R. Sperling, S. Shinnar, C. Bazil, T. Walczak, S. S. Spencer and S. Multicenter Study of Epilepsy (2006). "Reduction of AEDs in postsurgical patients who attain remission." Epilepsia **47**(1): 64-71.

Berg, A. T., B. G. Vickrey, F. M. Testa, S. R. Levy, S. Shinnar, F. DiMario and S. Smith (2006). "How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation." Ann Neurol **60**(1): 73-79.

Berkovic, S. F., J. M. Serratosa, H. A. Phillips, L. Xiong, E. Andermann, F. Diaz-Otero, P. Gomez-Garre, M. Martin, Y. Fernandez-Bullido, F. Andermann, I. Lopes-Cendes, F. Dubeau, R. Desbiens, I. E. Scheffer, R. H. Wallace, J. C. Mulley and M. Pandolfo (2004). "Familial partial epilepsy with variable foci: clinical features and linkage to chromosome 22q12." Epilepsia **45**(9): 1054-1060.

Bernasconi, N., J. Natsume and A. Bernasconi (2005). "Progression in temporal lobe epilepsy: differential atrophy in mesial temporal structures." Neurology **65**(2): 223-228.

Bien, C. G. and C. E. Elger (2007). "Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life." Epilepsy Behav **10**(4): 529-538.

Binder, D. K. and C. Steinhauser (2006). "Functional changes in astroglial cells in epilepsy." Glia **54**(5): 358-368.

Bir, S. C., S. Ambekar, S. Kukreja and A. Nanda (2015). "Julius Caesar Arantius (Giulio Cesare Aranzi, 1530-1589) and the hippocampus of the human brain: history behind the discovery." J Neurosurg **122**(4): 971-975.

Blümcke, I. (2011). "The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission." Epilepsia **52**(1): 158.

Blumcke, I., E. Aronica, H. Miyata, H. B. Sarnat, M. Thom, K. Roessler, B. Rydenhag, L. Jehi, P. Krsek, S. Wiebe and R. Spreafico (2016). "International recommendation for a comprehensive neuropathologic workup of epilepsy surgery brain tissue: A consensus Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods." Epilepsia **57**(3): 348-358.

Blumcke, I., E. Aronica, H. Urbach, A. Alexopoulos and J. A. Gonzalez-Martinez (2014). "A neuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors." Acta Neuropathol **128**(1): 39-54.

Blumcke, I., H. Beck, A. A. Lie and O. D. Wiestler (1999). "Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy." Epilepsy Research **36**(2-3): 205-223.

Blumcke, I., R. Coras, H. Miyata and C. Ozkara (2012). "Defining clinico-neuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis." Brain pathology **22**(3): 402-411.

Blumcke, I., I. Kistner, H. Clusmann, J. Schramm, A. J. Becker, C. E. Elger, C. G. Bien, M. Merschhemke, H. J. Meencke, T. Lehmann, M. Buchfelder, D. Weigel, R. Buslei, H. Stefan, E. Pauli and M. Hildebrandt (2009). "Towards a clinico-pathological classification of granule cell dispersion in human mesial temporal lobe epilepsies." Acta Neuropathologica **117**(5): 535-544.

Blumcke, I., E. Pauli, H. Clusmann, J. Schramm, A. Becker, C. Elger, M. Merschhemke, H. J. Meencke, T. Lehmann, A. von Deimling, C. Scheiwe, J. Zentner, B. Volk, J. Romstock, H. Stefan and M. Hildebrandt (2007). "A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis." Acta Neuropathologica **113**(3): 235-244.

Blumcke, I., J. C. Schewe, S. Normann, O. Brustle, J. Schramm, C. E. Elger and O. D. Wiestler (2001). "Increase of nestin-immunoreactive neural precursor cells in the dentate gyrus of pediatric patients with early-onset temporal lobe epilepsy." Hippocampus **11**(3): 311-321.

Blumcke, I., M. Thom, E. Aronica, D. D. Armstrong, F. Bartolomei, A. Bernasconi, N. Bernasconi, C. G. Bien, F. Cendes, R. Coras, J. H. Cross, T. S. Jacques, P. Kahane, G. W.

Mathern, H. Miyata, S. L. Moshe, B. Oz, C. Ozkara, E. Perucca, S. Sisodiya, S. Wiebe and R. Spreafico (2013). "International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods." Epilepsia **54**(7): 1315-1329.

Blumcke, I., M. Thom, E. Aronica, D. D. Armstrong, H. V. Vinters, A. Palmieri, T. S. Jacques, G. Avanzini, A. J. Barkovich, G. Battaglia, A. Becker, C. Cepeda, F. Cendes, N. Colombo, P. Crino, J. H. Cross, O. Delalande, F. Dubeau, J. Duncan, R. Guerrini, P. Kahane, G. Mathern, I. Najm, C. Ozkara, C. Raybaud, A. Represa, S. N. Roper, N. Salamon, A. Schulze-Bonhage, L. Tassi, A. Vezzani and R. Spreafico (2011). "The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission." Epilepsia **52**(1): 158-174.

Blume, W. T., H. O. Lüders, E. Mizrahi, C. Tassinari, W. Van Emde Boas and J. Engel (2001). "Glossary of Descriptive Terminology for Ictal Semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology." Epilepsia **42**(9): 1212-1218.

Bonilha, L., G. U. Martz, S. S. Glazier and J. C. Edwards (2012). "Subtypes of medial temporal lobe epilepsy: influence on temporal lobectomy outcomes?" Epilepsia **53**(1): 1-6.

Bruton, C. J. (1988). The neuropathology of temporal lobe epilepsy. Oxford, OUP.

Buckmaster, P. S. (2012). Mossy Fiber Sprouting in the Dentate Gyrus. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. J. L. Noebels, M. Avoli, M. A. Rogawski, R. W. Olsen and A. V. Delgado-Escueta. Bethesda (MD).

Buckmaster, P. S. and F. H. Lew (2011). "Rapamycin suppresses mossy fiber sprouting but not seizure frequency in a mouse model of temporal lobe epilepsy." J Neurosci **31**(6): 2337-2347.

Calderone, A. (2012). "Nestin+ cells and healing the infarcted heart." Am J Physiol Heart Circ Physiol **302**(1): H1-9.

- Callaghan, B. C., K. Anand, D. Hesdorffer, W. A. Hauser and J. A. French (2007). "Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy." Ann Neurol **62**(4): 382-389.
- Camacho, D. L. and M. Castillo (2007). "MR imaging of temporal lobe epilepsy." Semin Ultrasound CT MR **28**(6): 424-436.
- Cameron, H. A. and R. D. McKay (2001). "Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus." J Comp Neurol **435**(4): 406-417.
- Cascino, G. D., J. R. Buchhalter, B. P. Mullan and E. L. So (2004). "Ictal SPECT in nonlesional extratemporal epilepsy." Epilepsia **45 Suppl 4**: 32-34.
- Cascino, G. D. and A. L. Jones (2016). "Surgical Treatment of Temporal Lobe Epilepsy-Reply: Type and Extent of Surgery Matters." JAMA Neurol **73**(9): 1157-1158.
- Castro, L. H., M. H. Serpa, R. M. Valerio, C. L. Jorge, C. R. Ono, P. R. Arantes, S. Rosemberg and H. T. Wen (2008). "Good surgical outcome in discordant ictal EEG-MRI unilateral mesial temporal sclerosis patients." Epilepsia **49**(8): 1324-1332.
- Cavanagh, J. B. and A. Meyer (1956). "Aetiological aspects of Ammon's horn sclerosis associated with temporal lobe epilepsy." British medical journal **2**(5006): 1403-1407.
- Cavanagh, J. B. and A. Meyer (1956). "Aetiological aspects of Ammon's horn sclerosis associated with temporal lobe epilepsy." Br Med J **2**(5006): 1403-1407.
- Cendes, F. (2004). "Febrile seizures and mesial temporal sclerosis." Curr Opin Neurol **17**(2): 161-164.
- Cendes, F., I. Lopes-Cendes, E. Andermann and F. Andermann (1998). "Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome." Neurology **50**(2): 554-557.
- Cendes, F., W. H. Theodore, B. H. Brinkmann, V. Sulc and G. D. Cascino (2016). "Neuroimaging of epilepsy." Handb Clin Neurol **136**: 985-1014.

Chabardes, S., P. Kahane, L. Minotti, L. Tassi, S. Grand, D. Hoffmann and A. L. Benabid (2005). "The temporopolar cortex plays a pivotal role in temporal lobe seizures." Brain **128**(Pt 8): 1818-1831.

Chabardes, S., L. Minotti, S. Hamelin, D. Hoffmann, E. Seigneuret, R. Carron, A. Krainik, S. Grand, P. Kahane and A. L. Benabid (2008). "[Temporal disconnection as an alternative treatment for intractable temporal lobe epilepsy: techniques, complications and results]." Neurochirurgie **54**(3): 297-302.

Chai, X. and M. Frotscher (2016). "How does Reelin signaling regulate the neuronal cytoskeleton during migration?" Neurogenesis (Austin) **3**(1): e1242455.

Chai, X., G. Munzner, S. Zhao, S. Tinnes, J. Kowalski, U. Haussler, C. Young, C. A. Haas and M. Frotscher (2014). "Epilepsy-induced motility of differentiated neurons." Cereb Cortex **24**(8): 2130-2140.

Chang, E. F., D. J. Englot and S. Vadera (2015). "Minimally invasive surgical approaches for temporal lobe epilepsy." Epilepsy Behav **47**: 24-33.

Cheon, J. E., K. H. Chang, H. D. Kim, M. H. Han, S. H. Hong, S. O. Seong, I. O. Kim, S. G. Lee, Y. S. Hwang and H. J. Kim (1998). "MR of hippocampal sclerosis: comparison of qualitative and quantitative assessments." AJNR Am J Neuroradiol **19**(3): 465-468.

Christensen, J., M. Vestergaard, P. B. Mortensen, P. Sidenius and E. Agerbo (2007). "Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study." Lancet Neurol **6**(8): 693-698.

Clarke, S. R., A. K. Shetty, J. L. Bradley and D. A. Turner (1994). "Reactive astrocytes express the embryonic intermediate neurofilament nestin." Neuroreport **5**(15): 1885-1888.

Clusmann, H. and J. Schramm (2012). "Surgery in adults: temporal resections." Handb Clin Neurol **108**: 897-913.

Coons, A. H. and M. H. Kaplan (1950). "Localization of antigen in tissue cells; improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody." J Exp Med **91**(1): 1-13.

Coras, R., O. J. de Boer, D. Armstrong, A. Becker, T. S. Jacques, H. Miyata, M. Thom, H. V. Vinters, R. Spreafico, B. Oz, G. Marucci, J. Pimentel, A. Muhlebner, J. Zamecnik, A. M. Buccoliero, F. Rogerio, N. Streichenberger, N. Arai, M. Bugiani, S. Vogelgesang, R. Macaulay, C. Salon, V. Hans, M. Polivka, F. Giangaspero, D. Fauziah, J. H. Kim, L. Liu, W. Dandan, J. Gao, B. Lindeboom, I. Blumcke and E. Aronica (2012). "Good interobserver and intraobserver agreement in the evaluation of the new ILAE classification of focal cortical dysplasias." Epilepsia.

Coras, R., E. Pauli, J. Li, M. Schwarz, K. Rössler, M. Buchfelder, H. Hamer, H. Stefan and I. Blumcke (2014). "Differential influence of hippocampal subfields to memory formation: insights from patients with temporal lobe epilepsy." Brain **137**(Pt 7): 1945-1957.

Coulombe, P. A., R. Kopan and E. Fuchs (1989). "Expression of keratin K14 in the epidermis and hair follicle: insights into complex programs of differentiation." The Journal of cell biology **109**(5): 2295-2312.

Crompton, D. E., I. E. Scheffer, I. Taylor, M. J. Cook, P. A. McKelvie, D. F. Vears, K. M. Lawrence, J. M. McMahon, B. E. Grinton, A. M. McIntosh and S. F. Berkovic (2010). "Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance." Brain **133**(11): 3221-3231.

D'Alessio, L., H. Konopka, E. Escobar, A. Acuna, S. Oddo, P. Solis, E. Seoane and S. Kochen (2015). "Dentate gyrus expression of nestin-immunoreactivity in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis." Seizure **27**: 75-79.

da Costa Neves, R. S., A. P. Jardim, L. O. Caboclo, C. Lancellotti, T. F. Marinho, A. P. Hamad, M. Marinho, R. Centeno, E. A. Cavalheiro, C. A. Scorza and E. M. Targas Yacubian (2013). "Granule cell dispersion is not a predictor of surgical outcome in temporal lobe epilepsy with mesial temporal sclerosis." Clin Neuropathol **32**(1): 24-30.

Dahlstrand, J., M. Lardelli and U. Lendahl (1995). "Nestin mRNA expression correlates with the central nervous system progenitor cell state in many, but not all, regions of developing central nervous system." Brain Res Dev Brain Res **84**(1): 109-129.

Daniel, C., H. Albrecht, A. Ludke and C. Hugo (2008). "Nestin expression in repopulating mesangial cells promotes their proliferation." Lab Invest **88**(4): 387-397.

Davies, K. G., B. P. Hermann, F. C. Dohan, Jr., K. T. Foley, A. J. Bush and A. R. Wyler (1996). "Relationship of hippocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy, and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients." Epilepsy Res **24**(2): 119-126.

Davoli, M. A., J. Fourtounis, J. Tam, S. Xanthoudakis, D. Nicholson, G. S. Robertson, G. Y. Ng and D. Xu (2002). "Immunohistochemical and biochemical assessment of caspase-3 activation and DNA fragmentation following transient focal ischemia in the rat." Neuroscience **115**(1): 125-136.

de Lanerolle, N. C., J. H. Kim, A. Williamson, S. S. Spencer, H. P. Zaveri, T. Eid and D. D. Spencer (2003). "A retrospective analysis of hippocampal pathology in human temporal lobe epilepsy: evidence for distinctive patient subcategories." Epilepsia **44**(5): 677-687.

de Lanerolle, N. C., T. S. Lee and D. D. Spencer (2012). Histopathology of Human Epilepsy. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. J. L. Noebels, M. Avoli, M. A. Rogawski, R. W. Olsen and A. V. Delgado-Escueta. Bethesda (MD).

de Tisi, J., G. S. Bell, J. L. Peacock, A. W. McEvoy, W. F. Harkness, J. W. Sander and J. S. Duncan (2011). "The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study." Lancet **378**(9800): 1388-1395.

Deleo, F., R. Garbelli, G. Milesi, F. Gozzo, M. Bramerio, F. Villani, F. Cardinale, G. Tringali, R. Spreafico and L. Tassi (2016). "Short- and long-term surgical outcomes of temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: Relationships with neuropathology." Epilepsia **57**(2): 306-315.

Dent, M. A., E. Segura-Anaya, J. Alva-Medina and A. Aranda-Anzaldo (2010). "NeuN/Fox-3 is an intrinsic component of the neuronal nuclear matrix." FEBS Lett **584**(13): 2767-2771.

Dericioglu, N. and S. Saygi (2008). "Ictal scalp EEG findings in patients with mesial temporal lobe epilepsy." Clin EEG Neurosci **39**(1): 20-27.

Devinsky, O. (2011). "Sudden, unexpected death in epilepsy." N Engl J Med **365**(19): 1801-1811.

Devinsky, O., W. B. Barr, B. G. Vickrey, A. T. Berg, C. W. Bazil, S. V. Pacia, J. T. Langfitt, T. S. Walczak, M. R. Sperling, S. Shinnar and S. S. Spencer (2005). "Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy." Neurology **65**(11): 1744-1749.

Devinsky, O. and S. Najjar (1999). "Evidence against the existence of a temporal lobe epilepsy personality syndrome." Neurology **53**(5 Suppl 2): S13-25.

Dewhurst, K. and A. W. Beard (1970). "Sudden religious conversions in temporal lobe epilepsy." Br J Psychiatry **117**(540): 497-507.

Dey, P., J. Togra and S. Mitra (2014). "Intermediate filament: structure, function, and applications in cytology." Diagn Cytopathol **42**(7): 628-635.

Diehl, B. and H. O. Luders (2000). "Temporal lobe epilepsy: when are invasive recordings needed?" Epilepsia **41 Suppl 3**: S61-74.

Dominguez-Paez, M., J. L. Herranz-Fernandez, V. Villanueva-Haba, J. C. Sanchez-Alvarez, G. Olivares-Granados, R. G. Sola, J. Albisua-Sanchez, M. A. Arraez-Sanchez, B. Mosqueira-Centurion, S. Amaro-Cendon, A. Bollar-Zabala, F. Carceller-Benito, J. Salazar-Hernandez, C. Fernandez-Carballal, A. Garcia-Allut, E. Garcia-Navarrete, A. Gutierrez-Martin, J. L. Lara-Cantalejo, J. Marquez-Rivas, B. Oliver-Abadal, I. N. Pomposo-Gaztelu, A. Prieto-Gonzalez, J. Rumia-Arboix and E. Urculo-Bareno (2012). "[Primary prophylaxis of early seizures after surgery of cerebral supratentorial tumors: Group for the Study of Functional-Stereotactic Neurosurgery of The Spain Society of Neurosurgery recommendations]." Neurocirugia (Astur) **23**(1): 29-35.

Duan, W., Y. P. Zhang, Z. Hou, C. Huang, H. Zhu, C. Q. Zhang and Q. Yin (2016). "Novel Insights into NeuN: from Neuronal Marker to Splicing Regulator." Mol Neurobiol **53**(3): 1637-1647.

Dulay, M. F. and R. M. Busch (2012). "Prediction of neuropsychological outcome after resection of temporal and extratemporal seizure foci." Neurosurg Focus **32**(3): E4.

Duncan, J. S. (1997). "Imaging and epilepsy." Brain **120 ( Pt 2)**: 339-377.

Durnford, A. J., W. Rodgers, F. J. Kirkham, M. A. Mullee, A. Whitney, M. Prevett, L. Kinton, M. Harris and W. P. Gray (2011). "Very good inter-rater reliability of Engel and

ILAE epilepsy surgery outcome classifications in a series of 76 patients." Seizure **20**(10): 809-812.

Eadie, M. J. (2016). "Epilepsy, Ammon's horn sclerosis, and Camille Bouchet." J Hist Neurosci: 1-7.

Earle, K. M., M. Baldwin and W. Penfield (1953). "Temporal lobe seizures; the anatomy and pathology of the probable cause." J Neuropathol Exp Neurol **12**(1): 98-99.

Egan, R. A., W. T. Shults, N. So, K. Burchiel, J. X. Kellogg and M. Salinsky (2000). "Visual field deficits in conventional anterior temporal lobectomy versus amygdalohippocampectomy." Neurology **55**(12): 1818-1822.

El Bahh, B., V. Lespinet, D. Lurton, M. Coussemaq, G. Le Gal La Salle and A. Rougier (1999). "Correlations between granule cell dispersion, mossy fiber sprouting, and hippocampal cell loss in temporal lobe epilepsy." Epilepsia **40**(10): 1393-1401.

Elger, C. E., C. Helmstaedter and M. Kurthen (2004). "Chronic epilepsy and cognition." Lancet Neurol **3**(11): 663-672.

Elliott, R. E., R. J. Bollo, J. L. Berliner, A. Silverberg, C. Carlson, E. B. Geller, W. B. Barr, O. Devinsky and W. K. Doyle (2013). "Anterior temporal lobectomy with amygdalohippocampectomy for mesial temporal sclerosis: predictors of long-term seizure control." J Neurosurg **119**(2): 261-272.

Engel, J., Jr. (1994). "Epilepsy surgery." Current opinion in neurology **7**(2): 140-147.

Engel, J., Jr., M. P. McDermott, S. Wiebe, J. T. Langfitt, J. M. Stern, S. Dewar, M. R. Sperling, I. Gardiner, G. Erba, I. Fried, M. Jacobs, H. V. Vinters, S. Mintzer and K. Kieburtz (2012). "Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial." JAMA : the journal of the American Medical Association **307**(9): 922-930.

Engel, J., Jr. and T. A. Pedley (2008). Epilepsy : a comprehensive textbook. Philadelphia, Pa. ; London, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.

Engel, J., Jr., S. Wiebe, J. French, M. Sperling, P. Williamson, D. Spencer, R. Gumnit, C. Zahn, E. Westbrook and B. Enos (2003). "Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons." Neurology **60**(4): 538-547.

Engel, T., C. K. Schindler, A. Sanz-Rodriguez, R. M. Conroy, R. Meller, R. P. Simon and D. C. Henshall (2011). "Expression of neurogenesis genes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis." Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol **3**(1): 38-47.

Englot, D. J., H. Birk and E. F. Chang (2017). "Seizure outcomes in nonresective epilepsy surgery: an update." Neurosurg Rev **40**(2): 181-194.

Epilepsy., G. C. a., I. B. o. Epilepsy. and I. L. a. Epilepsy. (2005). Atlas : epilepsy care in the world. Geneva, Programme for Neurological Diseases and Neuroscience, Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization.

Eriksson, J. E., T. Dechat, B. Grin, B. Helfand, M. Mendez, H. M. Pallari and R. D. Goldman (2009). "Introducing intermediate filaments: from discovery to disease." J Clin Invest **119**(7): 1763-1771.

Eriksson, P. S., E. Perfilieva, T. Bjork-Eriksson, A. M. Alborn, C. Nordborg, D. A. Peterson and F. H. Gage (1998). "Neurogenesis in the adult human hippocampus." Nature medicine **4**(11): 1313-1317.

EUROCARE (2003). "European White Paper on Epilepsy." Epilepsia **44 Suppl 6**: 1-88.

Eyo, U. B., M. Murugan and L. J. Wu (2017). "Microglia-Neuron Communication in Epilepsy." Glia **65**(1): 5-18.

Fahrner, A., G. Kann, A. Flubacher, C. Heinrich, T. M. Freiman, J. Zentner, M. Frotscher and C. A. Haas (2007). "Granule cell dispersion is not accompanied by enhanced neurogenesis in temporal lobe epilepsy patients." Exp Neurol **203**(2): 320-332.

Falconer, M. A. (1974). "Mesial temporal (Ammon's horn) sclerosis as a common cause of epilepsy. Aetiology, treatment, and prevention." Lancet **2**(7883): 767-770.

Feinberg, T. E. and M. J. Farah (1997). Behavioral neurology and neuropsychology. New York ; London, McGraw-Hill.

Foong, J. and D. Flugel (2007). "Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations." Epilepsy Res **75**(2-3): 84-96.

Frederiksen, K. and R. D. McKay (1988). "Proliferation and differentiation of rat neuroepithelial precursor cells in vivo." The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience **8**(4): 1144-1151.

French, J. A., P. D. Williamson, V. M. Thadani, T. M. Darcey, R. H. Mattson, S. S. Spencer and D. D. Spencer (1993). "Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination." Annals of Neurology **34**(6): 774-780.

Fricke, R. A. and D. A. Prince (1984). "Electrophysiology of dentate gyrus granule cells." J Neurophysiol **51**(2): 195-209.

Fuchs, E. and J. A. Segre (2000). "Stem cells: a new lease on life." Cell **100**(1): 143-155.

Fuerst, D., J. Shah, A. Shah and C. Watson (2003). "Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study." Ann Neurol **53**(3): 413-416.

Fukuda, M., S. Kameyama, M. Tomikawa, M. Wachi, M. Sasagawa, O. Kanazawa, T. Kawaguchi, S. Yamashita and R. Tanaka (2000). "[Epilepsy surgery for focal cortical dysplasia and dysembryoplastic neuroepithelial tumor]." No shinkei geka. Neurological surgery **28**(2): 135-144.

Fukuda, S., F. Kato, Y. Tozuka, M. Yamaguchi, Y. Miyamoto and T. Hisatsune (2003). "Two distinct subpopulations of nestin-positive cells in adult mouse dentate gyrus." J Neurosci **23**(28): 9357-9366.

Gales, J. M., L. Jehi, A. Nowacki and R. A. Prayson (2017). "The Role of Histopathologic Subtype in the Setting of Hippocampal Sclerosis-Associated Mesial Temporal Lobe Epilepsy." Hum Pathol.

Gambardella, A., I. Manna, A. Labate, R. Chifari, A. La Russa, P. Serra, R. Cittadella, S. Bonavita, V. Andreoli, E. LePiane, F. Sasanelli, A. Di Costanzo, M. Zappia, G. Tedeschi, U.

Aguglia and A. Quattrone (2003). "GABA(B) receptor 1 polymorphism (G1465A) is associated with temporal lobe epilepsy." Neurology **60**(4): 560-563.

Garcia-Martin, G., F. Perez-Errazquin, M. Isabel Chamorro-Munoz, M. Romero-Acebal, G. Martin-Reyes and M. S. Dawid-Milner (2012). "Prevalence and clinical characteristics of epilepsy in the South of Spain." Epilepsy Research.

Georgiadis, I., E. Z. Kapsalaki and K. N. Fountas (2013). "Temporal lobe resective surgery for medically intractable epilepsy: a review of complications and side effects." Epilepsy Res Treat **2013**: 752195.

Ghizoni, E., J. P. Almeida, A. F. Joaquim, C. L. Yasuda, B. M. de Campos, H. Tedeschi and F. Cendes (2015). "Modified Anterior Temporal Lobectomy: Anatomical Landmarks and Operative Technique." J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg **76**(5): 407-414.

Gibo, H., C. C. Carver, A. L. Rhoton, Jr., C. Lenkey and R. J. Mitchell (1981). "Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery." Journal of neurosurgery **54**(2): 151-169.

Gilyarov, A. V. (2008). "Nestin in central nervous system cells." Neurosci Behav Physiol **38**(2): 165-169.

Goldenholz, D. M., A. Jow, O. I. Khan, A. Bagic, S. Sato, S. Auh, C. Kufta, S. Inati and W. H. Theodore (2016). "Preoperative prediction of temporal lobe epilepsy surgery outcome." Epilepsy Res **127**: 331-338.

Goncalves, J. T., S. T. Schafer and F. H. Gage (2016). "Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior." Cell **167**(4): 897-914.

Gross, C. G. (2000). "Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma." Nature reviews. Neuroscience **1**(1): 67-73.

Gusel'nikova, V. V. and D. E. Korzhevskiy (2015). "NeuN As a Neuronal Nuclear Antigen and Neuron Differentiation Marker." Acta Naturae **7**(2): 42-47.

Hamelin, S. and A. Depaulis (2015). "Revisiting hippocampal sclerosis in mesial temporal lobe epilepsy according to the "two-hit" hypothesis." Rev Neurol (Paris) **171**(3): 227-235.

Hamid, H., O. Devinsky, B. G. Vickrey, A. T. Berg, C. W. Bazil, J. T. Langfitt, T. S. Walczak, M. R. Sperling, S. Shinnar and S. S. Spencer (2011). "Suicide outcomes after resective epilepsy surgery." Epilepsy Behav **20**(3): 462-464.

Hardy, S. G., J. W. Miller, M. D. Holmes, D. E. Born, G. A. Ojemann, C. B. Dodrill and D. K. Hallam (2003). "Factors predicting outcome of surgery for intractable epilepsy with pathologically verified mesial temporal sclerosis." Epilepsia **44**(4): 565-568.

Hedera, P., M. A. Blair, E. Andermann, F. Andermann, D. D'Agostino, K. A. Taylor, L. Chahine, M. Pandolfo, Y. Bradford, J. L. Haines and B. Abou-Khalil (2007). "Familial mesial temporal lobe epilepsy maps to chromosome 4q13.2-q21.3." Neurology **68**(24): 2107-2112.

Helmstaedter, C., T. Grunwald, K. Lehnertz, U. Gleissner and C. E. Elger (1997). "Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy." Brain Cogn **35**(1): 110-131.

Hendrickson, M. L., A. J. Rao, O. N. Demerdash and R. E. Kalil (2011). "Expression of nestin by neural cells in the adult rat and human brain." PLoS One **6**(4): e18535.

Hennessy, M. J., R. D. Elwes, C. D. Binnie and C. E. Polkey (2000). "Failed surgery for epilepsy. A study of persistence and recurrence of seizures following temporal resection." Brain **123 Pt 12**: 2445-2466.

Hennessy, M. J., R. D. Elwes, M. Honavar, S. Rabe-Hesketh, C. D. Binnie and C. E. Polkey "Predictors of outcome and pathological considerations in the surgical treatment of intractable epilepsy associated with temporal lobe lesions." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **70**(4): 450-458.

Hermann, B., K. Davies, K. Foley and B. Bell (1999). "Visual confrontation naming outcome after standard left anterior temporal lobectomy with sparing versus resection

of the superior temporal gyrus: a randomized prospective clinical trial." Epilepsia **40**(8): 1070-1076.

Hermann, B. P., M. Seidenberg, C. Dow, J. Jones, P. Rutecki, A. Bhattacharya and B. Bell (2006). "Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy." Ann Neurol **60**(1): 80-87.

Hermann, B. P., M. Seidenberg, J. Schoenfeld and K. Davies (1997). "Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy." Arch Neurol **54**(4): 369-376.

Hermann, B. P., A. R. Wyler, G. Somes, A. D. Berry, 3rd and F. C. Dohan, Jr. (1992). "Pathological status of the mesial temporal lobe predicts memory outcome from left anterior temporal lobectomy." Neurosurgery **31**(4): 652-656; discussion 656-657.

Hess, D. C., W. D. Hill, A. Martin-Studdard, J. Carroll, J. Brailer and J. Carothers (2002). "Bone marrow as a source of endothelial cells and NeuN-expressing cells After stroke." Stroke **33**(5): 1362-1368.

Hester, M. S. and S. C. Danzer (2013). "Accumulation of abnormal adult-generated hippocampal granule cells predicts seizure frequency and severity." J Neurosci **33**(21): 8926-8936.

Hirsch, L. J. (2012). "Long-term outcome after epilepsy surgery: relapsing, remitting disorder?" Epilepsy Curr **12**(4): 140-142.

Hirsch, L. J., A. H. Lain and T. S. Walczak (1998). "Postictal nosewiping lateralizes and localizes to the ipsilateral temporal lobe." Epilepsia **39**(9): 991-997.

Hockfield, S. and R. D. McKay (1985). "Identification of major cell classes in the developing mammalian nervous system." J Neurosci **5**(12): 3310-3328.

Holmin, S., P. Almqvist, U. Lendahl and T. Mathiesen (1997). "Adult nestin-expressing subependymal cells differentiate to astrocytes in response to brain injury." Eur J Neurosci **9**(1): 65-75.

Hoppe, C., A. Poepel and C. E. Elger (2007). "Epilepsy: accuracy of patient seizure counts." Arch Neurol **64**(11): 1595-1599.

Hori, T., S. Tabuchi, M. Kurosaki, S. Kondo, A. Takenobu and T. Watanabe (1993). "Subtemporal amygdalohippocampectomy for treating medically intractable temporal lobe epilepsy." Neurosurgery **33**(1): 50-56; discussion 56-57.

Huttmann, K., M. Sadgrove, A. Wallraff, S. Hinterkeuser, F. Kirchhoff, C. Steinhauser and W. P. Gray (2003). "Seizures preferentially stimulate proliferation of radial glia-like astrocytes in the adult dentate gyrus: functional and immunocytochemical analysis." Eur J Neurosci **18**(10): 2769-2778.

Ihunwo, A. O., L. H. Tembo and C. Dzamalala (2016). "The dynamics of adult neurogenesis in human hippocampus." Neural Regen Res **11**(12): 1869-1883.

Iranzo-Tatay, C., T. Rubio-Granero, A. Gutierrez, M. Garces, R. Conde, A. Gomez-Ibanez, S. Arques-Egea, L. Sancho-Minana, D. Hervas-Marin and V. Villanueva (2017). "Psychiatric symptoms after temporal epilepsy surgery. A one-year follow-up study." Epilepsy Behav **70**(Pt A): 154-160.

Isaacson, R. L. E. and K. H. E. Pribram (1975). The Hippocampus, v.1 : structure and development. N.Y., Plenum Press.

Ives-Deliperi, V. L. and J. T. Butler (2012). "Naming outcomes of anterior temporal lobectomy in epilepsy patients: a systematic review of the literature." Epilepsy Behav **24**(2): 194-198.

Jaiswal, S. (2016). "Role of immunohistochemistry in the diagnosis of central nervous system tumors." Neurol India **64**(3): 502-512.

Jardim, A. P., J. T. Corso, M. T. Garcia, L. B. Gaca, S. M. Comper, C. L. Lancellotti, R. S. Centeno, H. J. Carrete, E. A. Cavalheiro, C. A. Scorza and E. M. Yacubian (2016). "Hippocampal atrophy on MRI is predictive of histopathological patterns and surgical prognosis in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis." Epilepsy Res **128**: 169-175.

Jobst, B. C. (2015). "Consensus Over Individualism: Validation of the ILAE Definition for Drug Resistant Epilepsy." Epilepsy Curr **15**(4): 172-173.

Jones, A. L. and G. D. Cascino (2016). "Evidence on Use of Neuroimaging for Surgical Treatment of Temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review." JAMA Neurol **73**(4): 464-470.

Josephson, C. B., J. Dykeman, K. M. Fiest, X. Liu, R. M. Sadler, N. Jette and S. Wiebe (2013). "Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery." Neurology **80**(18): 1669-1676.

Jossin, Y. and A. M. Goffinet (2007). "Reelin signals through phosphatidylinositol 3-kinase and Akt to control cortical development and through mTor to regulate dendritic growth." Mol Cell Biol **27**(20): 7113-7124.

Junqué, C. and J. Barroso (2009). Manual de Neuropsicología. Madrid, Síntesis.

Kanemoto, K., J. Kawasaki, S. Yuasa, T. Kumaki, O. Tomohiro, R. Kaji and M. Nishimura (2003). "Increased frequency of interleukin-1beta-511T allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, and prolonged febrile convulsion." Epilepsia **44**(6): 796-799.

Kapucu, O. L., F. Nobili, A. Varrone, J. Booij, T. Vander Borght, K. Nagren, J. Darcourt, K. Tatsch and K. J. Van Laere (2009). "EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2." Eur J Nucl Med Mol Imaging **36**(12): 2093-2102.

Kasperaviciute, D., C. B. Catarino, M. Matarin, C. Leu, J. Novy, A. Tostevin, B. Leal, E. V. Hessel, K. Hallmann, M. S. Hildebrand, H. H. Dahl, M. Ryten, D. Trabzuni, A. Ramasamy, S. Alhusaini, C. P. Doherty, T. Dorn, J. Hansen, G. Kramer, B. J. Steinhoff, D. Zumsteg, S. Duncan, R. K. Kalviainen, K. J. Eriksson, A. M. Kantanen, M. Pandolfo, U. Gruber-Sedlmayr, K. Schlachter, E. M. Reinthaler, E. Stogmann, F. Zimprich, E. Theatre, C. Smith, T. J. O'Brien, K. Meng Tan, S. Petrovski, A. Robbiano, R. Paravidino, F. Zara, P. Striano, M. R. Sperling, R. J. Buono, H. Hakonarson, J. Chaves, P. P. Costa, B. M. Silva, A. M. da Silva, P. N. de Graan, B. P. Koeleman, A. Becker, S. Schoch, M. von Lehe, P. S. Reif, F. Rosenow, F. Becker, Y. Weber, H. Lerche, K. Rossler, M. Buchfelder, H. M. Hamer, K. Kobow, R.

Coras, I. Blumcke, I. E. Scheffer, S. F. Berkovic, M. E. Weale, U. K. B. E. Consortium, N. Delanty, C. Depondt, G. L. Cavalleri, W. S. Kunz and S. M. Sisodiya (2013). "Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A." Brain **136**(Pt 10): 3140-3150.

Kelley, M. S., M. P. Jacobs and D. H. Lowenstein (2009). "The NINDS epilepsy research benchmarks." Epilepsia **50**(3): 579-582.

Kerling, F., E. Pauli, B. Lorber, I. Blumcke, M. Buchfelder and H. Stefan (2009). "Drug withdrawal after successful epilepsy surgery: how safe is it?" Epilepsy Behav **15**(4): 476-480.

Khalaf-Nazzal, R. and F. Francis (2013). "Hippocampal development - old and new findings." Neuroscience **248**: 225-242.

Kiernan, J. A. (2012). "Anatomy of the temporal lobe." Epilepsy Res Treat **2012**: 176157.

Kim, D. W., S. K. Lee, H. Nam, K. Chu, C. K. Chung, S. Y. Lee, G. Choe and H. K. Kim (2010). "Epilepsy with dual pathology: surgical treatment of cortical dysplasia accompanied by hippocampal sclerosis." Epilepsia **51**(8): 1429-1435.

Kim, K. K., R. S. Adelstein and S. Kawamoto (2009). "Identification of neuronal nuclei (NeuN) as Fox-3, a new member of the Fox-1 gene family of splicing factors." J Biol Chem **284**(45): 31052-31061.

Kobayashi, E., I. Lopes-Cendes, C. A. Guerreiro, S. C. Sousa, M. M. Guerreiro and F. Cendes (2001). "Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy." Neurology **56**(2): 166-172.

Kobow, K. and I. Blumcke (2011). "The methylation hypothesis: do epigenetic chromatin modifications play a role in epileptogenesis?" Epilepsia **52 Suppl 4**: 15-19.

Koch-Stoecker, S. (2002). "Personality disorders as predictors of severe postsurgical psychiatric complications in epilepsy patients undergoing temporal lobe resections." Epilepsy Behav **3**(6): 526-531.

Koutroumanidis, M., C. Martin-Miguel, M. J. Hennessy, N. Akanuma, A. Valentin, G. Alarcon, J. M. Jarosz and C. E. Polkey (2004). "Interictal temporal delta activity in temporal lobe epilepsy: correlations with pathology and outcome." Epilepsia **45**(11): 1351-1367.

Krishnasamy, S., Y. C. Weng, S. S. Thammisetty, D. Phaneuf, M. Lalancette-Hebert and J. Kriz (2017). "Molecular imaging of nestin in neuroinflammatory conditions reveals marked signal induction in activated microglia." J Neuroinflammation **14**(1): 45.

Kruglyakova, E. P., A. V. Khovryakov, N. P. Shikhanov, G. M. Maccann, 2nd, I. Vael, P. P. Kruglyakov and A. A. Sosunov (2005). "Nestin-expressing cells in the human hippocampus." Neurosci Behav Physiol **35**(9): 891-897.

Kucukyuruk, B., R. M. Richardson, H. T. Wen, J. C. Fernandez-Miranda and A. L. Rhoton, Jr. (2012). "Microsurgical anatomy of the temporal lobe and its implications on temporal lobe epilepsy surgery." Epilepsy research and treatment **2012**: 769825.

Kullmann, D. M. (2011). "Interneuron networks in the hippocampus." Curr Opin Neurobiol **21**(5): 709-716.

Kwan, P., A. Arzimanoglou, A. T. Berg, M. J. Brodie, W. Allen Hauser, G. Mathern, S. L. Moshe, E. Perucca, S. Wiebe and J. French (2010). "Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies." Epilepsia **51**(6): 1069-1077.

Kwan, P. and M. J. Brodie (2000). "Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on?" Seizure **9**(7): 464-468.

Ladino, L. D., L. Hernandez-Ronquillo and J. F. Tellez-Zenteno (2014). "Management of antiepileptic drugs following epilepsy surgery: a meta-analysis." Epilepsy Res **108**(4): 765-774.

Landazuri, P. (2014). "Mesial temporal lobe epilepsy: a distinct electroclinical subtype of temporal lobe epilepsy." Neurodiagn J **54**(3): 274-288.

Lee, D. H., F. Q. Gao, J. M. Rogers, I. Gulka, I. R. Mackenzie, A. G. Parrent, C. S. Kubu, D. G. Munoz, R. S. McLachlan, W. T. Blume and J. P. Girvin (1998). "MR in temporal lobe epilepsy: analysis with pathologic confirmation." AJNR Am J Neuroradiol **19**(1): 19-27.

Lein, E. S., E. M. Callaway, T. D. Albright and F. H. Gage (2005). "Redefining the boundaries of the hippocampal CA2 subfield in the mouse using gene expression and 3-dimensional reconstruction." The Journal of comparative neurology **485**(1): 1-10.

Lendahl, U., L. B. Zimmerman and R. D. McKay (1990). "CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein." Cell **60**(4): 585-595.

Leventer, R. J., R. Guerrini and W. B. Dobyns (2008). "Malformations of cortical development and epilepsy." Dialogues Clin Neurosci **10**(1): 47-62.

Li, Y. and M. Chopp (1999). "Temporal profile of nestin expression after focal cerebral ischemia in adult rat." Brain Res **838**(1-2): 1-10.

Li, Y., Y. Mu and F. H. Gage (2009). "Development of neural circuits in the adult hippocampus." Curr Top Dev Biol **87**: 149-174.

Lin, R. C., D. F. Matesic, M. Marvin, R. D. McKay and O. Brustle (1995). "Re-expression of the intermediate filament nestin in reactive astrocytes." Neurobiol Dis **2**(2): 79-85.

Loddenkemper, T. and P. Kotagal (2005). "Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy." Epilepsy Behav **7**(1): 1-17.

Lopes da Silva, F. H. and D. E. Arnolds (1978). "Physiology of the hippocampus and related structures." Annu Rev Physiol **40**: 185-216.

Lorente de No, R. (1934). Studies on the structure of the cerebral cortex : Continuation of the study of the ammonic system. Leipzig, Johann Ambrosius Barth.

Loring, D. W., A. M. Murro, K. J. Meador, G. P. Lee, C. A. Gratton, M. E. Nichols, B. B. Gallagher, D. W. King and J. R. Smith (1993). "Wada memory testing and hippocampal volume measurements in the evaluation for temporal lobectomy." Neurology **43**(9): 1789-1793.

Luciano, A. L. and S. D. Shorvon (2007). "Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy." Ann Neurol **62**(4): 375-381.

Lüders, H. (2008). Mesial temporal sclerosis. Text book of epilepsy surgery. H. Lüders. London, Informa Healthcare UK: 249-251.

Luengo, A., J. Parra, J. Colas, F. Ramos, T. Carreras, M. J. Fernandez-Pozos, A. Munoz and V. Hernando (2001). "Prevalence of epilepsy in northeast Madrid." Journal of neurology **248**(9): 762-767.

Magloczky, Z., L. Wittner, Z. Borhegyi, P. Halasz, J. Vajda, S. Czirjak and T. F. Freund (2000). "Changes in the distribution and connectivity of interneurons in the epileptic human dentate gyrus." Neuroscience **96**(1): 7-25.

Mai, J. K. and G. Paxinos (2012). The human nervous system. Amsterdam ; Boston, Elsevier Academic Press.

Malmgren, K., J. E. Starmark, G. Ekstedt, H. Rosen and C. Sjoberg-Larsson (2002). "Nonorganic and Organic Psychiatric Disorders in Patients after Epilepsy Surgery." Epilepsy Behav **3**(1): 67-75.

Mansouri, A., K. Alhadid and T. A. Valiante (2015). "Sudden unexpected death in epilepsy following resective epilepsy surgery in two patients withdrawn from anticonvulsants." J Clin Neurosci **22**(9): 1505-1506.

Mansouri, S., R. Nejad, M. Karabork, C. Ekinci, I. Solaroglu, K. D. Aldape and G. Zadeh (2016). "Sox2: regulation of expression and contribution to brain tumors." CNS Oncol **5**(3): 159-173.

Margerison, J. H. and J. A. Corsellis (1966). "Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes." Brain : a journal of neurology **89**(3): 499-530.

Marinas, A., E. Elices, A. Gil-Nagel, J. Salas-Puig, J. C. Sanchez, M. Carreno, V. Villanueva, J. Rosendo, J. Porcel and J. M. Serratosa (2011). "Socio-occupational and employment profile of patients with epilepsy." Epilepsy & behavior : E&B **21**(3): 223-227.

Martin, R. C., D. W. Loring, K. J. Meador and G. P. Lee (1990). "The effects of lateralized temporal lobe dysfunction on formal and semantic word fluency." Neuropsychologia **28**(8): 823-829.

Martinoni, M., G. Marucci, G. Rubboli, L. Volpi, P. Riguzzi, F. Marliani, F. Toni, I. Naldi, F. Bisulli, P. Tinuper, R. Michelucci, A. Baruzzi and M. Giulioni (2015). "Focal cortical dysplasias in temporal lobe epilepsy surgery: Challenge in defining unusual variants according to the last ILAE classification." Epilepsy Behav **45**: 212-216.

Mason, D. Y. and R. Sammons (1978). "Alkaline phosphatase and peroxidase for double immunoenzymatic labelling of cellular constituents." J Clin Pathol **31**(5): 454-460.

Mathon, B., L. Bedos Ulvin, C. Adam, M. Baulac, S. Dupont, V. Navarro, P. Cornu and S. Clemenceau (2015). "Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis." Rev Neurol (Paris) **171**(3): 315-325.

Mathon, B., V. Navarro, F. Bielle, V. H. Nguyen-Michel, A. Carpentier, M. Baulac, P. Cornu, C. Adam, S. Dupont and S. Clemenceau (2017). "Complications after surgery for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis." World Neurosurg.

McBride, M. C., K. S. Bronstein, B. Bennett, G. Erba, W. Pilcher and M. J. Berg (1998). "Failure of standard magnetic resonance imaging in patients with refractory temporal lobe epilepsy." Arch Neurol **55**(3): 346-348.

McIntosh, A. M., R. M. Kalnins, L. A. Mitchell, G. C. Fabinyi, R. S. Briellmann and S. F. Berkovic (2004). "Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence." Brain **127**(Pt 9): 2018-2030.

McIntosh, A. M., S. J. Wilson and S. F. Berkovic (2001). "Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings." Epilepsia **42**(10): 1288-1307.

McKay, R. D. (1989). "The origins of cellular diversity in the mammalian central nervous system." Cell **58**(5): 815-821.

McMichael, A. J., J. R. Pilch, G. Galfre, D. Y. Mason, J. W. Fabre and C. Milstein (1979). "A human thymocyte antigen defined by a hybrid myeloma monoclonal antibody." Eur J Immunol **9**(3): 205-210.

McPhail, L. T., C. B. McBride, J. McGraw, J. D. Steeves and W. Tetzlaff (2004). "Axotomy abolishes NeuN expression in facial but not rubrospinal neurons." Exp Neurol **185**(1): 182-190.

Meldolesi, G. N., G. Di Gennaro, P. P. Quarato, V. Esposito, L. G. Grammaldo, P. Morosini, I. Cascavilla and A. Picardi (2007). "Changes in depression, anxiety, anger, and personality after resective surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a 2-year follow-up study." Epilepsy Res **77**(1): 22-30.

Meyer, A. and E. Beck (1955). "The hippocampal formation in temporal lobe epilepsy." Proc R Soc Med **48**(6): 457-462.

Meyer, A., M. A. Falconer and E. Beck (1954). "Pathological findings in temporal lobe epilepsy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **17**(4): 276-285.

Michalczyk, K. and M. Ziman (2005). "Nestin structure and predicted function in cellular cytoskeletal organisation." Histol Histopathol **20**(2): 665-671.

Ministerio de Sanidad, S. S. e. I. (2011). "Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010." Inf Ter Sist Nac Salud **35**(4): 124-128.

Misson, J. P., M. A. Edwards, M. Yamamoto and V. S. Caviness, Jr. (1988). "Mitotic cycling of radial glial cells of the fetal murine cerebral wall: a combined autoradiographic and immunohistochemical study." Brain research **466**(2): 183-190.

Miyaguchi, K. (1997). "Ultrastructure of intermediate filaments of nestin- and vimentin-immunoreactive astrocytes in organotypic slice cultures of hippocampus." J Struct Biol **120**(1): 61-68.

Mohamed, A., E. Wyllie, P. Ruggieri, P. Kotagal, T. Babb, A. Hilbig, C. Wyllie, Z. Ying, S. Staugaitis, I. Najm, J. Bulacio, N. Foldvary, H. Luders and W. Bingaman (2001).

"Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery." Neurology **56**(12): 1643-1649.

Mohanraj, R. and M. J. Brodie (2006). "Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules." Eur J Neurol **13**(3): 277-282.

Mokry, J. and S. Nemecek (1998). "Immunohistochemical detection of intermediate filament nestin." Acta Medica (Hradec Kralove) **41**(2): 73-80.

Mullen, R. J., C. R. Buck and A. M. Smith (1992). "NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates." Development **116**(1): 201-211.

Murray, C. J. L. and A. D. Lopez (1994). Global comparative assessments in the health sector : disease burden, expenditures and intervention packages. Geneva, World Health Organization.

Na, M., H. Ge, C. Shi, H. Shen, Y. Wang, S. Pu, L. Liu, H. Wang, C. Xie, M. Zhu, J. Wang, C. Shi and Z. Lin (2015). "Long-term seizure outcome for international consensus classification of hippocampal sclerosis: a survival analysis." Seizure **25**: 141-146.

Nakagawa, T., O. Miyamoto, N. A. Janjua, R. N. Auer, S. Nagao and T. Itano (2004). "Localization of nestin in amygdaloid kindled rat: an immunoelectron microscopic study." Can J Neurol Sci **31**(4): 514-519.

Nakamura, T., G. Xi, Y. Hua, J. T. Hoff and R. F. Keep (2003). "Nestin expression after experimental intracerebral hemorrhage." Brain Res **981**(1-2): 108-117.

Nakane, P. K. and G. B. Pierce, Jr. (1966). "Enzyme-labeled antibodies: preparation and application for the localization of antigens." J Histochem Cytochem **14**(12): 929-931.

Namiki, J. and C. H. Tator (1999). "Cell proliferation and nestin expression in the ependyma of the adult rat spinal cord after injury." J Neuropathol Exp Neurol **58**(5): 489-498.

Neligan, A., W. A. Hauser and J. W. Sander (2012). "The epidemiology of the epilepsies." Handb Clin Neurol **107**: 113-133.

Nelson, C. A. and M. L. Collins (2008). Handbook of developmental cognitive neuroscience. Cambridge, Mass. ; London, MIT.

Nelson, P. T., F. A. Schmitt, Y. Lin, E. L. Abner, G. A. Jicha, E. Patel, P. C. Thomason, J. H. Neltner, C. D. Smith, K. S. Santacruz, J. A. Sonnen, L. W. Poon, M. Gearing, R. C. Green, J. L. Woodard, L. J. Van Eldik and R. J. Kryscio (2011). "Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features." Brain **134**(Pt 5): 1506-1518.

Neradil, J. and R. Veselska (2015). "Nestin as a marker of cancer stem cells." Cancer Sci **106**(7): 803-811.

Ng, W. H. and T. Valiante (2010). "Lateral temporal lobectomy with hippocampal disconnection as an alternative surgical technique for temporal lobe epilepsy." J Clin Neurosci **17**(5): 634-635.

Nieuwenhuys, R., J. Voogd and C. v. Huijzen (2009). El sistema nervioso central humano. Madrid etc., Editorial Médica Panamericana.

Nilsson, L., A. Ahlbom, B. Y. Farahmand and T. Tomson (2003). "Mortality in a population-based cohort of epilepsy surgery patients." Epilepsia **44**(4): 575-581.

Olivier, A. (2000). "Transcortical selective amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy." Can J Neurol Sci **27 Suppl 1**: S68-76; discussion S92-66.

Paglioli, E., A. Palmi, E. Paglioli, J. C. da Costa, M. Portuguez, J. V. Martinez, M. E. Calcagnotto, J. R. Hoefel, S. Raupp and L. Barbosa-Coutinho (2004). "Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis." Epilepsia **45**(11): 1383-1391.

Parrent, A. G. and W. T. Blume (1999). "Stereotactic amygdalohippocampotomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy." Epilepsia **40**(10): 1408-1416.

Pascual, M. R. (2007). "Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and neurophysiological studies." Semin Ultrasound CT MR **28**(6): 416-423.

Pastor, J., R. G. Sola, V. Hernando-Requejo, E. G. Navarrete and P. Pulido (2008). "Morbidity associated with the use of foramen ovale electrodes." Epilepsia **49**(3): 464-469.

Pato-Pato, A., I. Cimas-Hernando, J. R. Lorenzo-Gonzalez and F. J. Vadillo-Olmo (2004). "[The economic impact of epilepsy]." Revista de Neurologia **39**(5): 450-453.

Pillon, B., B. Bazin, B. Deweer, N. Ehrle, M. Baulac and B. Dubois (1999). "Specificity of memory deficits after right or left temporal lobectomy." Cortex **35**(4): 561-571.

Prada Jardim, A., J. Liu, J. Baber, Z. Michalak, C. Reeves, M. Ellis, J. Novy, J. de Tisi, A. McEvoy, A. Miserocchi, E. M. Targas Yacubian, S. Sisodiya, P. Thompson and M. Thom (2017). "Characterising subtypes of hippocampal sclerosis and reorganization: correlation with pre and postoperative memory deficit." Brain Pathol.

Proper, E. A., G. H. Jansen, C. W. van Veelen, P. C. van Rijen, W. H. Gispen and P. N. de Graan (2001). "A grading system for hippocampal sclerosis based on the degree of hippocampal mossy fiber sprouting." Acta Neuropathologica **101**(4): 405-409.

Ramón y Cajal, S. (1968). The Structure of Ammon's Horn. Springfield Illinois, Charles C. Thomas.

Regesta, G. and P. Tanganelli (1999). "Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies." Epilepsy Res **34**(2-3): 109-122.

Reynolds, B. A. and S. Weiss (1992). "Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system." Science **255**(5052): 1707-1710.

Reynolds, E. H. (2002). "The ILAE/IBE/WHO Epilepsy Global Campaign History." Epilepsia **43**: 9-11.

Rice, A. C., A. Khaldi, H. B. Harvey, N. J. Salman, F. White, H. Fillmore and M. R. Bullock (2003). "Proliferation and neuronal differentiation of mitotically active cells following traumatic brain injury." Exp Neurol **183**(2): 406-417.

Ryufuku, M., Y. Toyoshima, H. Kitaura, Y. Zheng, Y. J. Fu, H. Miyahara, H. Murakami, H. Masuda, S. Kameyama, H. Takahashi and A. Kakita (2011). "Hypertrophy of hippocampal end folium neurons in patients with mesial temporal lobe epilepsy." Neuropathology **31**(5): 476-485.

Ryvlin, P. and S. Rheims (2016). "Predicting epilepsy surgery outcome." Curr Opin Neurol **29**(2): 182-188.

Sabsevitz, D. S., S. J. Swanson, T. A. Hammeke, M. V. Spanaki, E. T. Possing, G. L. Morris, 3rd, W. M. Mueller and J. R. Binder (2003). "Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery." Neurology **60**(11): 1788-1792.

Sahin Kaya, S., A. Mahmood, Y. Li, E. Yavuz and M. Chopp (1999). "Expression of nestin after traumatic brain injury in rat brain." Brain Res **840**(1-2): 153-157.

Salanova, V., O. Markand and R. Worth (2002). "Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients." Epilepsia **43**(2): 170-174.

Salmenpera, T., R. Kalviainen, K. Partanen and A. Pitkanen (1998). "Hippocampal damage caused by seizures in temporal lobe epilepsy." Lancet **351**(9095): 35.

Sanaï, N., A. D. Tramontin, A. Quinones-Hinojosa, N. M. Barbaro, N. Gupta, S. Kunwar, M. T. Lawton, M. W. McDermott, A. T. Parsa, J. Manuel-Garcia Verdugo, M. S. Berger and A. Alvarez-Buylla (2004). "Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration." Nature **427**(6976): 740-744.

Savitr Sastri, B. V., A. Arivazhagan, S. Sinha, A. Mahadevan, R. D. Bharath, J. Saini, R. Jamuna, J. K. Kumar, S. L. Rao, B. A. Chandramouli, S. K. Shankar and P. Satishchandra (2014). "Clinico-pathological factors influencing surgical outcome in drug resistant epilepsy secondary to mesial temporal sclerosis." J Neurol Sci **340**(1-2): 183-190.

Schachter, S. C. and D. L. Schomer (1997). The comprehensive evaluation and treatment of epilepsy : a practical guide. San Diego ; London, Academic Press.

Schaller, K. and I. Cabrilo (2016). "Anterior temporal lobectomy." Acta Neurochir (Wien) **158**(1): 161-166.

Scharfman, H. E. and N. J. MacLusky (2014). "Differential regulation of BDNF, synaptic plasticity and sprouting in the hippocampal mossy fiber pathway of male and female rats." Neuropharmacology **76 Pt C**: 696-708.

Scharfman, H. E., A. L. Sollas, R. E. Berger and J. H. Goodman (2003). "Electrophysiological evidence of monosynaptic excitatory transmission between granule cells after seizure-induced mossy fiber sprouting." Journal of neurophysiology **90**(4): 2536-2547.

Schmeiser, B., J. Zentner, M. Prinz, A. Brandt and T. M. Freiman (2017). "Extent of mossy fiber sprouting in patients with mesiotemporal lobe epilepsy correlates with neuronal cell loss and granule cell dispersion." Epilepsy Res **129**: 51-58.

Schramm, J., T. N. Lehmann, J. Zentner, C. A. Mueller, J. Scorzin, R. Fimmers, H. J. Meencke, A. Schulze-Bonhage and C. E. Elger (2011). "Randomized controlled trial of 2.5-cm versus 3.5-cm mesial temporal resection in temporal lobe epilepsy--Part 1: intent-to-treat analysis." Acta Neurochir (Wien) **153**(2): 209-219.

Scott, R. C., M. D. King, D. G. Gadian, B. G. Neville and A. Connelly (2003). "Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study." Brain **126**(Pt 11): 2551-2557.

Seifert, G., G. Carmignoto and C. Steinhauser (2010). "Astrocyte dysfunction in epilepsy." Brain Res Rev **63**(1-2): 212-221.

Serafini, G., S. Hayley, M. Pompili, Y. Dwivedi, G. Brahmachari, P. Girardi and M. Amore (2014). "Hippocampal neurogenesis, neurotrophic factors and depression: possible therapeutic targets?" CNS Neurol Disord Drug Targets **13**(10): 1708-1721.

Seress, L. (2007). "Comparative anatomy of the hippocampal dentate gyrus in adult and developing rodents, non-human primates and humans." Prog Brain Res **163**: 23-41.

Setoain, X., M. Carreno, J. Pavia, B. Marti-Fuster, F. Campos and F. Lomena (2014). "[PET and SPECT in epilepsy]." Rev Esp Med Nucl Imagen Mol **33**(3): 165-174.

Seymour, N., C. A. Granbichler, C. E. Polkey and L. Nashef (2012). "Mortality after temporal lobe epilepsy surgery." Epilepsia **53**(2): 267-271.

Sherman, E. M., S. Wiebe, T. B. Fay-McClymont, J. Tellez-Zenteno, A. Metcalfe, L. Hernandez-Ronquillo, W. J. Hader and N. Jette (2011). "Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates." Epilepsia **52**(5): 857-869.

Shimizu, H., K. Kawai, S. Sunaga, H. Sugano and T. Yamada (2006). "Hippocampal transection for treatment of left temporal lobe epilepsy with preservation of verbal memory." J Clin Neurosci **13**(3): 322-328.

Silbergeld, D. L. and G. A. Ojemann (1993). "The tailored temporal lobectomy." Neurosurg Clin N Am **4**(2): 273-281.

So, E. L. (2006). "Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset." J Clin Neurophysiol **23**(4): 353-357.

Sociedad Andaluza de Epilepsia (2015). Guía andaluza de epilepsia 2015 : diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. Barcelona, Viguera.

Spencer, D. and K. Burchiel (2012). "Selective amygdalohippocampectomy." Epilepsy Res Treat **2012**: 382095.

Spencer, D. D., S. S. Spencer, R. H. Mattson, P. D. Williamson and R. A. Novelly (1984). "Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy." Neurosurgery **15**(5): 667-671.

Spencer, S. and L. Huh (2008). "Outcomes of epilepsy surgery in adults and children." Lancet Neurol **7**(6): 525-537.

Spencer, S. S., A. T. Berg, B. G. Vickrey, M. R. Sperling, C. W. Bazil, S. Shinnar, J. T. Langfitt, T. S. Walczak, S. V. Pacia and S. Multicenter Study of Epilepsy (2005). "Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study." Neurology **65**(6): 912-918.

Spreafico, R. and I. Blumcke (2010). "Focal Cortical Dysplasias: clinical implication of neuropathological classification systems." Acta Neuropathologica **120**(3): 359-367.

Stefan, H., M. Hildebrandt, F. Kerling, B. S. Kasper, T. Hammen, A. Dorfler, D. Weigel, M. Buchfelder, I. Blumcke and E. Pauli (2009). "Clinical prediction of postoperative seizure control: structural, functional findings and disease histories." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(2): 196-200.

Stefanits, H., E. Springer, E. Patariaia, C. Baumgartner, J. A. Hainfellner, D. Prayer, C. Weisstanner, T. Czech and S. Trattinig (2017). "Seven-Tesla MRI of Hippocampal Sclerosis: An In Vivo Feasibility Study With Histological Correlations." Invest Radiol.

Stogmann, E., A. Zimprich, C. Baumgartner, S. Aull-Watschinger, V. Holtt and F. Zimprich (2002). "A functional polymorphism in the prodynorphin gene promotor is associated with temporal lobe epilepsy." Ann Neurol **51**(2): 260-263.

Striano, P., A. Gambardella, A. Coppola, C. Di Bonaventura, G. Bovo, E. Diani, F. Boaretto, G. Egeo, C. Ciampa, A. Labate, S. Testoni, D. Passarelli, I. Manna, C. Sferro, U. Aguglia, F. Caranci, A. T. Giallonardo, S. Striano, C. Nobile and R. Michelucci (2008). "Familial mesial temporal lobe epilepsy (FMTLE) : a clinical and genetic study of 15 Italian families." J Neurol **255**(1): 16-23.

Surges, R. and C. E. Elger (2013). "Reoperation after failed resective epilepsy surgery." Seizure **22**(7): 493-501.

Suzuki, F., C. Heinrich, A. Boehrer, K. Mitsuya, K. Kurokawa, M. Matsuda and A. Depaulis (2005). "Glutamate receptor antagonists and benzodiazepine inhibit the progression of granule cell dispersion in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy." Epilepsia **46**(2): 193-202.

Szabo, K. e. and M. e. Hennerici The hippocampus in clinical neuroscience.

Tanriverdi, T., R. W. Dudley, A. Hasan, A. Al Jishi, Q. Al Hinai, N. Poulin, S. Colnat-Coulbois and A. Olivier (2010). "Memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery: corticoamygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy." J Neurosurg **113**(6): 1164-1175.

Tarkka, R., E. Paakko, J. Pyhtinen, M. Uhari and H. Rantala (2003). "Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: No association in a long-term follow-up study." Neurology **60**(2): 215-218.

Tassi, L., R. Garbelli, N. Colombo, M. Bramerio, G. Lo Russo, F. Deleo, G. Milesi and R. Spreafico (2010). "Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology." Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape **12**(3): 181-191.

Tassi, L., A. Meroni, F. Deleo, F. Villani, R. Mai, G. L. Russo, N. Colombo, G. Avanzini, C. Falcone, M. Bramerio, A. Citterio, R. Garbelli and R. Spreafico (2009). "Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients." Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape **11**(4): 281-292.

Tatum, W. O. t. (2012). "Mesial temporal lobe epilepsy." J Clin Neurophysiol **29**(5): 356-365.

Taupin, P. (2007). *The hippocampus : neurotransmission and plasticity in the nervous system*. New York, Nova Science Publishers.

Taylor, C. R. and J. Burns (1974). "The demonstration of plasma cells and other immunoglobulin-containing cells in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues using peroxidase-labelled antibody." J Clin Pathol **27**(1): 14-20.

Tellez-Zenteno, J. F., R. Dhar and S. Wiebe (2005). "Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis." Brain **128**(Pt 5): 1188-1198.

Tellez-Zenteno, J. F., L. Hernandez-Ronquillo, S. Buckley, R. Zahagun and S. Rizvi (2014). "A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy." Epilepsia **55**(6): 829-834.

Tellez-Zenteno, J. F. and L. D. Ladino (2013). "[Temporal epilepsy: clinical, diagnostic and therapeutic aspects]." Rev Neurol **56**(4): 229-242.

Terra-Bustamante, V. C., L. M. Inuzuca, R. M. Fernandes, S. Funayama, S. Escorsi-Rosset, L. Wichert-Ana, A. C. Santos, D. Araujo, H. R. Machado and A. C. Sakamoto (2005).

"Temporal lobe epilepsy surgery in children and adolescents: clinical characteristics and post-surgical outcome." Seizure **14**(4): 274-281.

Tezer, F. I., F. Xasiyev, F. Soylemezoglu, B. Bilginer, K. K. Oguz and S. Saygi (2016). "Clinical and electrophysiological findings in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, based on the recent histopathological classifications." Epilepsy Res **127**: 50-54.

Theodore, W. H. (2004). "Distinguishing Lateral Temporal Neocortical and Mesial Temporal Lobe Epilepsy." Epilepsy Curr **4**(2): 55-56.

Theodore, W. H., S. Bhatia, J. Hatta, S. Fazilat, C. DeCarli, S. Y. Bookheimer and W. D. Gaillard (1999). "Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures." Neurology **52**(1): 132-136.

Theodore, W. H., L. Epstein, W. D. Gaillard, S. Shinnar, M. S. Wainwright and S. Jacobson (2008). "Human herpes virus 6B: a possible role in epilepsy?" Epilepsia **49**(11): 1828-1837.

Thom, M. (2009). "Hippocampal sclerosis: progress since Sommer." Brain Pathol **19**(4): 565-572.

Thom, M. (2014). "Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review." Neuropathol Appl Neurobiol **40**(5): 520-543.

Thom, M., I. Liagkouras, K. J. Elliot, L. Martinian, W. Harkness, A. McEvoy, L. O. Caboclo and S. M. Sisodiya (2010). "Reliability of patterns of hippocampal sclerosis as predictors of postsurgical outcome." Epilepsia **51**(9): 1801-1808.

Thom, M., I. Liagkouras, L. Martinian, J. Liu, C. B. Catarino and S. M. Sisodiya (2012). "Variability of sclerosis along the longitudinal hippocampal axis in epilepsy: a post mortem study." Epilepsy Res **102**(1-2): 45-59.

Thom, M., L. Martinian, C. Catarino, M. Yogarajah, M. J. Koepp, L. Caboclo and S. M. Sisodiya (2009). "Bilateral reorganization of the dentate gyrus in hippocampal sclerosis: a postmortem study." Neurology **73**(13): 1033-1040.

Thom, M., G. W. Mathern, J. H. Cross and E. H. Bertram (2010). "Mesial temporal lobe epilepsy: How do we improve surgical outcome?" Annals of Neurology **68**(4): 424-434.

Thompson, P. J., S. A. Baxendale, A. W. McEvoy and J. S. Duncan (2015). "Cognitive outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in older patients." Seizure **29**: 41-45.

Tonegawa, S. and T. J. McHugh (2008). "The ins and outs of hippocampal circuits." Neuron **57**(2): 175-177.

Tonini, C., E. Beghi, A. T. Berg, G. Bogliun, L. Giordano, R. W. Newton, A. Tetto, E. Vitelli, D. Vitezic and S. Wiebe (2004). "Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis." Epilepsy Res **62**(1): 75-87.

Toth, K., L. Eross, J. Vajda, P. Halasz, T. F. Freund and Z. Magloczky (2010). "Loss and reorganization of calretinin-containing interneurons in the epileptic human hippocampus." Brain **133**(9): 2763-2777.

Trenerry, M. R., M. Westerveld and K. J. Meador (1995). "MRI hippocampal volume and neuropsychology in epilepsy surgery." Magn Reson Imaging **13**(8): 1125-1132.

Umeoka, S., O. Miyamoto, T. Nakagawa, N. A. Janjua, S. Nagao and T. Itano (2001). "Expression of an embryonic intermediate filament protein in amygdaloid kindled rats." Epilepsy Res **43**(3): 249-253.

Unal-Cevik, I., M. Kilinc, Y. Gursoy-Ozdemir, G. Gurer and T. Dalkara (2004). "Loss of NeuN immunoreactivity after cerebral ischemia does not indicate neuronal cell loss: a cautionary note." Brain Res **1015**(1-2): 169-174.

Vale, F. L., G. Pollock and S. R. Benbadis (2012). "Failed epilepsy surgery for mesial temporal lobe sclerosis: a review of the pathophysiology." Neurosurg Focus **32**(3): E9.

Varrone, A., S. Asenbaum, T. Vander Borght, J. Booij, F. Nobili, K. Nagren, J. Darcourt, O. L. Kapucu, K. Tatsch, P. Bartenstein, K. Van Laere and C. European Association of Nuclear Medicine Neuroimaging (2009). "EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2." Eur J Nucl Med Mol Imaging **36**(12): 2103-2110.

Vasioukhin, V., L. Degenstein, B. Wise and E. Fuchs (1999). "The magical touch: genome targeting in epidermal stem cells induced by tamoxifen application to mouse skin." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **96**(15): 8551-8556.

Velasco, T. R., A. C. Sakamoto, V. Alexandre, Jr., R. Walz, C. L. Dalmagro, M. M. Bianchin, D. Araujo, A. C. Santos, J. P. Leite, J. A. Assirati and C. Carlotti, Jr. (2006). "Foramen ovale electrodes can identify a focal seizure onset when surface EEG fails in mesial temporal lobe epilepsy." Epilepsia **47**(8): 1300-1307.

Velasco, T. R., L. Wichert-Ana, G. W. Mathern, D. Araujo, R. Walz, M. M. Bianchin, C. L. Dalmagro, J. P. Leite, A. C. Santos, J. A. Assirati, Jr., C. G. Carlotti, Jr. and A. C. Sakamoto (2011). "Utility of ictal single photon emission computed tomography in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal atrophy: a randomized trial." Neurosurgery **68**(2): 431-436; discussion 436.

Verity, C. M. and J. Golding (1991). "Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study." BMJ **303**(6814): 1373-1376.

Villanueva, V. and J. M. Serratosa (2005). "Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and age at onset." Epileptic Disord **7**(2): 83-90.

Vogt, V. L., M. Aikia, A. Del Barrio, P. Boon, C. Borbely, E. Bran, K. Braun, E. Carette, M. Clark, J. H. Cross, P. Dimova, D. Fabo, N. Foroglou, S. Francione, A. Gersamia, A. Gil-Nagel, A. Guekht, S. Harrison, H. Hecimovic, E. Heminghyt, E. Hirsch, A. Javurkova, R. Kalviainen, N. Kavan, A. Kelemen, V. K. Kimiskidis, M. Kirschner, C. Kleitz, T. Kobulashvili, M. H. Kosmidis, S. Y. Kurtish, M. Lesourd, S. Ljunggren, M. I. Lossius, K. Malmgren, R. Mameniskiene, P. Martin-Sanfilippo, P. Marusic, M. Miatton, C. Ozkara, F. Pelle, G. Rubboli, S. Rudebeck, P. Ryvlin, M. van Schooneveld, E. Schmid, P. M. Schmidt, M. Seeck, B. J. Steinhoff, S. Shavel-Jessop, O. Tarta-Arsene, E. Trinka, G. Viggedal, A. S. Wendling, J. A. Witt, C. Helmstaedter and E. P. consortium (2017). "Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe." Epilepsia **58**(3): 343-355.

von Bohlen und Halbach, O. (2011). "Immunohistological markers for proliferative events, gliogenesis, and neurogenesis within the adult hippocampus." Cell Tissue Res **345**(1): 1-19.

Walter, J., S. Keiner, O. W. Witte and C. Redecker (2010). "Differential stroke-induced proliferative response of distinct precursor cell subpopulations in the young and aged dentate gyrus." Neuroscience **169**(3): 1279-1286.

Walz, R., R. M. Castro, T. R. Velasco, V. Alexandre, Jr., M. H. Lopes, J. P. Leite, A. C. Santos, J. A. Assirati, Jr., L. Wichert-Ana, V. C. Terra-Bustamante, M. M. Bianchin, P. C. Maciag, K. B. Ribeiro, R. Guarnieri, D. Araujo, O. Cabalero, R. Moura, A. C. Salim, K. Kindlmann, M. C. Landemberger, W. Marques, Jr., R. M. Fernandes, L. N. Serafini, H. R. Machado, C. G. Carlotti, Jr., R. R. Brentani, A. C. Sakamoto and V. R. Martins (2003). "Surgical outcome in mesial temporal sclerosis correlates with prion protein gene variant." Neurology **61**(9): 1204-1210.

Wang, L., X. Wang, J. Yuan, Z. Xi, T. Xue, Y. Li and Z. Xiao (2009). "Nestin in the temporal neocortex of the intractable epilepsy patients." Neurochem Res **34**(3): 574-580.

Watson, C., S. L. Nielsen, C. Cobb, R. Burgerman and B. Williamson (1996). "Medial temporal lobe heterotopia as a cause of increased hippocampal and amygdaloid MRI volumes." J Neuroimaging **6**(4): 231-234.

Wen, H. T., A. L. Rhoton, Jr., E. de Oliveira, A. C. Cardoso, H. Tedeschi, M. Baccanelli and R. Marino, Jr. (1999). "Microsurgical anatomy of the temporal lobe: part 1: mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy." Neurosurgery **45**(3): 549-591; discussion 591-542.

Wen, H. T., A. L. Rhoton, Jr., E. de Oliveira, L. H. Castro, E. G. Figueiredo and M. J. Teixeira (2009). "Microsurgical anatomy of the temporal lobe: part 2--sylvian fissure region and its clinical application." Neurosurgery **65**(6 Suppl): 1-35; discussion 36.

West, S., S. J. Nolan and R. Newton (2016). "Surgery for epilepsy: a systematic review of current evidence." Epileptic Disord **18**(2): 113-121.

WHO. (2009). "Epilepsy." from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>.

Wiebe, S., W. T. Blume, J. P. Girvin and M. Eliasziw (2001). "A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy." The New England journal of medicine **345**(5): 311-318.

Wiese, C., A. Rolletschek, G. Kania, P. Blyszczuk, K. V. Tarasov, Y. Tarasova, R. P. Wersto, K. R. Boheler and A. M. Wobus (2004). "Nestin expression--a property of multi-lineage progenitor cells?" Cell Mol Life Sci **61**(19-20): 2510-2522.

Wieser, H. G. (1983). *Electroclinical features of the psychomotor seizure*. London, Butterworth.

Wieser, H. G. (1988). "Selective amygdalo-hippocampectomy for temporal lobe epilepsy." Epilepsia **29 Suppl 2**: S100-113.

Wieser, H. G. (2004). "ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis." Epilepsia **45**(6): 695-714.

Wieser, H. G., W. T. Blume, D. Fish, E. Goldensohn, A. Hufnagel, D. King, M. R. Sperling, H. Luders, T. A. Pedley and E. Commission on Neurosurgery of the International League Against (2001). "ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery." Epilepsia **42**(2): 282-286.

Wieser, H. G., M. Ortega, A. Friedman and Y. Yonekawa (2003). "Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy." Journal of neurosurgery **98**(4): 751-763.

Williamson, P. D., J. A. French, V. M. Thadani, J. H. Kim, R. A. Novelly, S. S. Spencer, D. D. Spencer and R. H. Mattson (1993). "Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology." Ann Neurol **34**(6): 781-787.

Winston, G. P., P. Daga, M. J. White, C. Micallef, A. Miserocchi, L. Mancini, M. Modat, J. Stretton, M. K. Sidhu, M. R. Symms, D. J. Lythgoe, J. Thornton, T. A. Yousry, S. Ourselin,

J. S. Duncan and A. W. McEvoy (2014). "Preventing visual field deficits from neurosurgery." Neurology **83**(7): 604-611.

Witt, J. A., R. Coras, J. Schramm, A. J. Becker, C. E. Elger, I. Blumcke and C. Helmstaedter (2015). "Relevance of hippocampal integrity for memory outcome after surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy." J Neurol **262**(10): 2214-2224.

Wittner, L., L. Eross, Z. Szabo, S. Toth, S. Czirjak, P. Halasz, T. F. Freund and Z. S. Magloczky (2002). "Synaptic reorganization of calbindin-positive neurons in the human hippocampal CA1 region in temporal lobe epilepsy." Neuroscience **115**(3): 961-978.

Wuarin, J. P. and F. E. Dudek (2001). "Excitatory synaptic input to granule cells increases with time after kainate treatment." J Neurophysiol **85**(3): 1067-1077.

Wyler, A. R., F. Curtis Dohan Jr, J. B. Schweitzer and A. D. Berry Iii (1992). "A grading system for mesial temporal pathology (hippocampal sclerosis) from anterior temporal lobectomy." Journal of Epilepsy **5**(4): 220-225.

Yang, T., D. Zhou and H. Stefan (2010). "Why mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression?" J Neurol Sci **296**(1-2): 1-6.

Yasargil, M. G., N. Krayenbuhl, P. Roth, S. P. Hsu and D. C. Yasargil (2010). "The selective amygdalohippocampectomy for intractable temporal limbic seizures." J Neurosurg **112**(1): 168-185.

Zentner, J., H. K. Wolf, C. Helmstaedter, T. Grunwald, A. F. Aliashkevich, O. D. Wiestler, C. E. Elger and J. Schramm (1999). "Clinical relevance of amygdala sclerosis in temporal lobe epilepsy." J Neurosurg **91**(1): 59-67.

Zhao, S., X. Chai and M. Frotscher (2007). "Balance between neurogenesis and gliogenesis in the adult hippocampus: role for reelin." Dev Neurosci **29**(1-2): 84-90.





UNIVERSIDAD  
DE GRANADA