

**Título:** Evaluación novedosa de los defectos del campo visual en pacientes con epilepsia luego de lobectomía temporal anterior estándar, empleando potenciales evocados visuales con estimulación parcial.

**Autores:** Margarita Minou Báez-Martín [minou@infomed.sld.cu](mailto:minou@infomed.sld.cu), Yamila del Carmen Pérez-Téllez, Lilia María Morales-Chacón, Bárbara Estupiñán-Díaz, Otto Trápaga-Quincoses, Iván García-Maeso, Juan E. Bender, Reynaldo Galvizu, María Eugenia García, Ivette Cabrera-Abreu y Gladys Soto.

**Centro de procedencia:** Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN) Habana, Cuba.

**Palabras clave:** epilepsia fármaco-resistente; imágenes de resonancia magnética; perimetría; lobectomía temporal; potencial evocado visual; defecto del campo visual.

## **Introducción**

La epilepsia del lóbulo temporal constituye casi dos tercios de las epilepsias focales en adolescentes y adultos que involucran en la mayoría de los casos las estructuras temporo- mesiales. La historia natural de la epilepsia del lóbulo temporal es muy variable, y entre el 20- 40% de los casos son resistentes a las drogas (1-3).

El tratamiento quirúrgico es particularmente efectivo en la epilepsia del lóbulo temporal, mostrando una resolución de las crisis en el 70-85 % de los pacientes tras la resección del área epileptogénica (3-5). Sin embargo, pueden aparecer defectos del campo visual como consecuencia de la lesión directa de las radiaciones ópticas durante el proceder quirúrgico, particularmente del asa de Meyer al girar en la vecindad de las estructuras temporo-mesiales, produciendo hemianopsia o cuadrantanopsia homónima superior contralateral al lado resecado, en dependencia de la magnitud de la lesión, con una frecuencia que va desde 50-70% hasta 90-100% en reportes de diferentes series de pacientes (3;6-9). Estos defectos han sido comúnmente evaluados con el uso de la perimetría convencional, a pesar de la subjetividad inherente a este procedimiento, incluso para evaluar la relación entre el tamaño y lado de la resección y los defectos del campo visual (10).

Una solución alternativa para este problema es el uso de las técnicas electrofisiológicas como los Potenciales Evocados Visuales (PEVs), lo cual permite una evaluación objetiva a través de la estimulación selectiva de áreas específicas dentro del campo visual (PEVs multifocales) (11-15). Estos potenciales son de gran valor para evaluar los defectos parciales del campo visual típicamente observados en lesiones intracraneales (11), en niños y en otros pacientes que no cooperan para los estudios perimétricos (12;14-17).

Este trabajo propone el uso de PEVs multifocales modificados con estimulación parcial (hemicampos y cuadrantes).

## **Objetivo**

Evaluar los posibles defectos del campo visual secundarios a la lobectomía temporal, comparar sus resultados con la perimetría convencional y relacionar con el volumen de tejido resecado.

## Diseño Metodológico

Fueron estudiados 24 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (izquierdo n=13, derecho n=11), y 13 sujetos sanos (libres de afección neurológica y oftalmológica) pareados en sexo y edad. Los pacientes fueron evaluados en la unidad de Telemetría del Centro Internacional de Restauración Neurológica y clasificados según la estimación de la zona epileptogénica definida prequirúrgicamente mediante la combinación del video EEG, SPECT ictal e interictal, y RMN cualitativa y cuantitativa (morfometría basada en voxels) (18). A todos los pacientes se les realizó lobectomía temporal ajustada guiada por electrocorticografía, y el análisis histopatológico de las muestras de tejido obtenidas durante la cirugía mostró displasias corticales focales en 17 pacientes, clasificadas según los criterios de Palmini (19). Coincidentemente se reportó en estos casos la presencia de esclerosis mesial del lóbulo temporal (RMN), lo cual los hace portadores de patología dual.

Se estudiaron y corrigieron los defectos de refracción en todos los sujetos previo a la evaluación del sistema visual. Todos los sujetos dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Para el registro de los PEVs se colocaron electrodos de superficie en la región occipital, manteniendo su impedancia por debajo de los 5 k $\Omega$ . Los sujetos permanecieron sentados, ubicados a 1 metro de la pantalla de estimulación en una habitación climatizada y en penumbras, durante 2 sesiones de trabajo. Se obtuvieron registros monoculares de los PEVs a campo completo y por hemisferios izquierdo y derecho antes de la resección quirúrgica, así como seis, doce y veinticuatro meses después de la cirugía, mientras que los PEVs con estimulación de cuadrantes se realizaron solamente durante el periodo posquirúrgico. El estímulo empleado fue un patrón tipo damero con inversión de cuadros blancos y negros (tamaño 16'), con un punto de fijación central, y alto contraste. Los registros se obtuvieron con un equipo Neupack four-mini y un Neupack M1 (Nihon Kohden, Japan), mientras que los estímulos visuales se presentaron en un monitor VD-401A. Los registros se evaluaron fuera de línea, y las variables medidas fueron: latencia absoluta del componente P100, amplitud pico a pico de P100 y diferencias interoculares de latencia y amplitud de este componente. Se consideraron valores anormales las latencias con prolongación más allá de 2.5 desviaciones estándar del valor promedio de los sujetos normales, las amplitudes inferiores al valor mínimo del grupo control, y la ausencia de respuesta.

Para la exploración del campo visual se utilizó un perímetro computarizado OCTOPUS 101 (V6.07f), empleando un tamaño de estímulo III de 100 ms de duración. La prueba fue realizada en una habitación oscura (luminosidad de fondo 4 asb), y se realizó una exploración oftalmológica previa a la perimetría para descartar patologías visuales excluyentes. Los defectos de refracción fueron adecuadamente corregidos mediante lentes. Los resultados de la perimetría se consideraron positivos (cuadrantanopsia) en aquellos pacientes que mostraron defectos tanto parciales como totales, con afectación en al menos un 50% de puntos contiguos (i.e. número de defectos perimétricos) del campo visual en la porción contralateral con respecto al lado operado.

Se cuantificó el volumen de tejido temporo-mesial resecado mediante las imágenes de RMN. La metodología empleada para la obtención de las imágenes y las medidas volumétricas han sido previamente descritas en detalle por Trápaga y cols. (20). Las regiones que se tuvieron en cuenta para el análisis volumétrico fueron los giros temporal superior, medio e inferior, la amígdala, el hipocampo y el parahipocampo.

El análisis de los datos incluyó la comparación de los resultados de los PEVs obtenidos en los pacientes en los diferentes momentos del estudio (test de Wilcoxon para muestras pareadas) y la comparación de resultados entre pacientes y sujetos controles (test de la U de Mann-Whitney). Se evaluaron las relaciones entre las variables de los PEVs, la edad, el sexo, el tiempo de evolución de la enfermedad, el número de defectos campimétricos y el volumen de tejido resecado utilizando el test de correlaciones de Spearman. Se determinó además el grado de asociación existente entre los resultados de PEVs por cuadrantes y la perimetría (Chi cuadrado). En todos los análisis se consideraron las diferencias significativas para  $p < 0.05$ .

### **Resultados**

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes con lobectomías derecha e izquierda con respecto a la edad y el sexo (test de la U de Mann-Whitney,  $p > 0.05$ ). No encontramos relación entre la edad al momento de la cirugía y la duración de la epilepsia con la latencia o amplitud de la onda P100 durante la evaluación prequirúrgica.

Solo 3 pacientes mostraron defectos del campo visual en la evaluación clínica (perimetría por confrontación) realizada por un neurólogo después de la cirugía, y ninguno de ellos fue consciente del defecto.

*Hallazgos electrofisiológicos preoperatorios:* No se encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles al evaluar los PEVs a campo completo (test de la U de Mann-Whitney,  $p > 0.05$ ). La evaluación de los PEVs por hemisferios mostró que 8 pacientes (4 con epilepsia del lóbulo temporal derecho y 4 izquierdo) tuvieron anomalías tanto ipsi como contralaterales en algunas de las variables estudiadas, con diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en algunas derivaciones (test de la U de Mann-Whitney,  $p < 0.05$ ).

*Cambios electrofisiológicos posoperatorios:* El seguimiento longitudinal a los doce (20 pacientes) y veinticuatro meses (16 pacientes) no mostró variaciones significativas (test de Wilcoxon,  $p > 0.05$ ) en la exploración a campo completo. Las diferencias encontradas entre pacientes y controles en la estimulación por hemisferios antes de la cirugía persistieron durante la primera evaluación posquirúrgica, conjuntamente con otras diferencias que aparecieron por vez primera en ese momento. No hubo cambios significativos al comparar los resultados de los pacientes a los 6, 12 y 24 meses después de la intervención (test de Wilcoxon,  $p > 0.05$ ).

Los PEVs por cuadrantes se realizaron en 20 pacientes luego de la lobectomía. Los pacientes con lobectomía izquierda y los controles tuvieron diferencias

significativas en cuanto a latencia de P100 en el cuadrante superior contralateral (CSC) en los 3 electrodos de registro (test de la U de Mann-Whitney,  $p < 0.05$ ) siendo esta más prolongada entre los pacientes.

Las alteraciones de los pacientes con lobectomía derecha abarcaron tanto la latencia de P100 como su amplitud. Al comparar con el grupo control, las diferencias fueron significativas para los registros de los cuadrantes superior e inferior contralaterales a la resección (test de la U de Mann-Whitney,  $p < 0.05$ ).

*Evaluación perimétrica:* Encontramos una alta incidencia de defectos campimétricos entre los pacientes en el CSC (70%), superior en aquellos que recibieron lobectomías derechas (77%) al comparar con las izquierdas (63.6%). Los defectos parciales fueron los más frecuentes, y solo se observaron cuadrantanopsias totales en 3 pacientes (dos con lobectomía derecha y uno izquierda).

*Perimetría vs PEVs por cuadrantes:* El 90 % de los pacientes estudiados mostró algún tipo de alteración en los PEVs por cuadrantes, mientras que el 70 % tuvo alteraciones del CSC en la evaluación perimétrica, diferencia que no fue estadísticamente

significativa (test de comparación de proporciones,  $p > 0.05$ ). Los defectos del campo visual mostraron una estrecha relación con las anomalías del PEV ( $\chi^2$ ,  $p = 0.0228$ ).

La latencia de P100 en todos los electrodos explorados mostró una correlación positiva con el número de defectos perimétricos en el CSC (test de correlaciones de Spearman,  $O_1$ :  $r = 0.696$ ;  $O_z$ :  $r = 0.679$ ;  $O_2$ :  $r = 0.696$ ;  $p < 0.05$ ) en los pacientes con lobectomía derecha. Igual correlación encontramos entre el número de defectos campimétricos y la amplitud (test de correlaciones de Spearman,  $r = -0.719$ ;  $p < 0.05$ ) y latencia de P100 (test de correlaciones de Spearman,  $r = 0.720$ ,  $p < 0.05$ ) en el cuadrante inferior contralateral de los mismos sujetos. Esta tendencia no fue estadísticamente significativa para los pacientes con lobectomía izquierda.

*Análisis volumétrico vs perimetría y PEVs:* Encontramos una estrecha relación entre el volumen resecado en las regiones de interés, los defectos del campo visual en la exploración perimétrica y los resultados de los PEVs por cuadrantes.

El volumen de hipocampo resecado correlacionó positivamente con la latencia de P100

( $r = 0.54$ ,  $p < 0.05$ ) y con el número de defectos perimétricos en el CSC ( $r = 0.65$ ,  $p < 0.05$ ).

La amplitud de la onda P100 mostró una correlación negativa con el volumen de tejido resecado en el giro temporal inferior (test de correlaciones de Spearman,  $r = -0.53$ ,  $p < 0.05$ ) (Figure 4), parahipocampo ( $r = -0.52$ ,  $p < 0.05$ ), y giro temporal medio ( $r = -0.62$ ,  $p < 0.05$ ). Esta última región tuvo además una correlación positiva con el número de defectos campimétricos detectados en el CSC ( $r = 0.88$ ,  $p < 0.05$ ). En consecuencia, los sujetos con el mayor volumen de tejido resecado mostraron las latencias más prolongadas y amplitudes más bajas de la onda P100, con una topografía diferente.

## **Discusión**

Los defectos del campo visual secundarios a la resección quirúrgica del lóbulo temporal son casi siempre imperceptibles para los sujetos. En nuestro estudio ninguno de los pacientes refirió defectos del campo visual luego del tratamiento quirúrgico, probablemente relacionado con el hecho de que la mayoría tuvo un compromiso parcial en los cuadrantes, mientras que la porción central del campo visual quedó preservada.

La ausencia de alteraciones en la exploración de los PEVs a campo completo era predecible si consideramos la compensación funcional que ejercen las áreas conservadas.

Las anomalías encontradas en los PEVs por hemicampos pueden estar vinculadas a la presencia de una patología dual en la mayoría de casos (esclerosis mesial del temporal y daño de la neocorteza) evidenciada por la evaluación imagenológica (RMN) y confirmada por los estudios histopatológicos.

Además, en 7 de los pacientes con alteraciones en los PEVs por hemicampos se demostró una displasia cortical focal tipo 1B o 2A concomitante, lo que sugiere un probable daño de áreas relacionadas con el procesamiento visual antes de la cirugía.

Geller y cols. propusieron que las alteraciones visuales de pacientes epilépticos pueden estar en relación con trastornos del sistema gabaérgico, el cual juega un papel crucial mediando las respuestas de las células en retina y corteza visual.(21).

La frecuencia de crisis y severidad de la enfermedad (pobre control de las crisis) han sido relacionadas con una incidencia mayor de anomalías en los PEVs obtenidos con estimulación a patrón (22;23). En nuestro estudio los pacientes tuvieron una duración promedio de la enfermedad de 20 años, sin embargo no pudimos constatar confirmación estadística de su relación con los parámetros de los PEVs, probablemente relacionado con el pequeño tamaño de la muestra y la homogeneidad de esta variable.

Considerando la técnica de PEVs por cuadrantes, nuestros resultados sugieren fuertemente la posibilidad de una lesión en la vía visual durante la cirugía que afecta fibras funcionalmente relacionadas con el campo visual contralateral al tejido resecado en los pacientes con lobectomía izquierda. Esto se corresponde con los resultados esperados y con datos reportados en estudios que utilizan perimetría (24-27) y RMN (10;28;29).

En el caso de los pacientes con lobectomía derecha, encontramos alteraciones tanto en la latencia como en la amplitud de la onda P100 al explorar los cuadrantes superior e inferior contralaterales. Esta afectación del cuadrante inferior contralateral podría explicarse considerando la variabilidad anatómica de las radiaciones ópticas entre los diferentes sujetos, y la extensión de la resección (30), que es generalmente más extensa en los pacientes con lobectomía derecha debido al menor riesgo de afectar áreas relacionadas con el lenguaje.

La técnica de PEVs por cuadrantes es equivalente a la perimetría para detectar el déficit funcional, encontrando una elevada coincidencia entre ambos métodos, particularmente en el cuadrante superior contralateral a la cirugía. Estas alteraciones obviamente no son detectables con la exploración rutinaria de PEVs a campo completo.

La perimetría ha sido clásicamente considerada el “gold standard” para la exploración de los defectos del campo visual, pero este método no puede competir con la objetividad de las técnicas electrofisiológicas debido a aspectos conductuales bien conocidos como son la comprensión de los requerimientos para la técnica y su aprendizaje.

Finalmente, la relación entre el volumen de la resección (la cual compromete parte de la vía visual a nivel del asa de Meyer) y el grado de deterioro visual funcional demostrado por los PEVs y la perimetría, apoyan la existencia de una lesión secundaria a la intervención quirúrgica. En el estudio volumétrico se prestó especial atención a las estructuras probablemente relacionadas con el defecto visual, lo que difiere de estudios anteriores en los cuales solo se consideró la longitud del área reseçada (28;30), aspecto que añade novedad a nuestros resultados.

### **Conclusiones**

La introducción de la técnica de exploración visual parcial representa un nuevo paso en la validación del PEV como una herramienta objetiva para evaluar los defectos del campo visual después de la lobectomía temporal en pacientes con epilepsia fármaco-resistente.

### **Referencias bibliográficas**

- (1) Gronich G, Arno L, Dualib K. Neurofisiología nao-invasiva (EEG) das diferentes síndromes epilépticas. In: Cukiert A, editor. Tratamento clínico e cirúrgico das epilepsias de difícil controle. Sao Paulo: Lemos; 2002. p. 157.
- (2) Hauser W. The natural history of temporal lobe epilepsy. In: Luders H, editor. Epilepsy surgery. New York: Raven Press; 2000. p. 133-41.
- (3) Olivera Viera Jr. Tratamento cirúrgico da epilepsia do lobo temporal. In: Cukiert A, editor. Tratamento Clínico e cirúrgico das epilepsias de difícil controle. Sao Paulo: Lemos; 2002. p. 269-89.
- (4) Bazil C, Morrell MJ, Peddley T. Epilepsy. In: Rowland L, editor. Merritt's Neurology. 11<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 990-1008.
- (5) Karcenski S, Morrell M. Principles of epilepsy management: Diagnosis and treatment. In: John H. Noseworthy, editor. Neurological therapeutics. Principles and practice. 2<sup>th</sup> ed. Rochester: Informa Healthcare; 2006. p. 341-54.
- (6) Ropper A.H, Brown R. Epilepsy and disorders of consciousness. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw - Hill. Medical Publishing Division; 2005. p. 271.
- (7) Tomsak RL. Neurooftalmología: sistema visual aferente. In: Bradley W, Robert B, Daroff M, editors. Neurología Clínica. Diagnóstico y tratamiento. 4<sup>th</sup> ed. Madrid: Elsevier; 2003. p. 723-34.

- (8) Gilliam F. Surgery and nonpharmacologic therapies for epilepsy. In: John H. Noseworthy, editor. *Neurological Therapeutics. Principles and practice*. 2<sup>th</sup> ed. Rochester: Informa Healthcare; 2006. p. 366-74.
- (9) Hervas-Navidad R, tuzarra-Corral A, Lucena-Martin JA, Castaneda-Guerrero M, Vela-Yebra R, Sanchez A. Defects in the visual field in resective surgery for temporal lobe epilepsy. *Rev Neurol* 2002 Jun 1;34(11):1025-30.
- (10) Krolak-Salmon P, Guenot M, Tiliket C, Isnard J, Sindou M, Mauguiere F, et al. Anatomy of optic nerve radiations as assessed by static perimetry and MRI after tailored temporal lobectomy. *Br J Ophthalmol* 2000 Aug;84(8):884-9.
- (11) Bengtsson M, Andréasson S, Andersson G. Multifocal visual evoked potentials - a method study of responses from small sectors of the visual field. *Clin Neurophysiology* 2005;116(8):1975-83.
- (12) Harding GF, Robertson KA, Holliday I. Field specific visual evoked potentials for assessment of peripheral field defect in a paediatric population. *Suppl Clin Neurophysiol* 2000;53:323-30.:323-30.
- (13) Klistorner A, Graham S. Objective perimetry using the multifocal visual evoked potential in central visual pathway lesions. *Br J Ophthalmol* 2005;89:739-44.
- (14) Kim YJ, Yukawa E, Kawasaki K, Nakase H, Sakaki T. Use of multifocal visual evoked potential tests in the objective evaluation of the visual field in pediatric epilepsy surgery. *J Neurosurg* 2006 Mar;104(3 Suppl):160-5.
- (15) Yukawa E, Kim YJ, Kawasaki K, Taketani F, Hara Y. A child with epilepsy in whom multifocal VEPs facilitated the objective measurement of the visual field. *Epilepsia* 2005 Apr;46(4):577-9.
- (16) Harding GF, Spencer EL, Wild JM, Conway M, Bohn RL. Field-specific visual-evoked potentials: identifying field defects in vigabatrin-treated children. *Neurology* 2002 Apr 23;58(8):1261-5.
- (17) Spencer EL, Harding GF. Examining visual field defects in the paediatric population exposed to vigabatrin. *Doc Ophthalmol* 2003 Nov;107(3):281-7.
- (18) Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry-The methods. *Neuroimage* 2000;11:805-21.
- (19) Palmieri A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004 Mar 23;62(6 Suppl 3):S2-S8.
- (20) Trápaga-Quincoses O, Morales-Chacon LM. Volumetric measurement and digital electroencephalography in patients with medication-resistant medial temporal lobe epilepsy submitted to surgery. *Rev Neurol* 2008;46(2):77-83.
- (21) Geller AM, Hudnell HK, Vaughn BV, Messenheimer JA, Boyes WK. Epilepsy and medication effects on the pattern visual evoked potential. *Doc Ophthalmol* 2005 Jan;110(1):121-31.
- (22) Donath V. Pattern reversal VEP in epilepsy (a prognostical tool?). *Homeost Health Dis* 1991 Apr;33(1-2):34-8.
- (23) Martinovic Z, Ristanovic D, Dokic-Ristanovic D, Jovanovic V. Pattern-reversal visual evoked potentials recorded in children with generalized epilepsy. *Clin Electroencephalogr* 1990 Oct;21(4):233-43.
- (24) Renowden SA, Matkovic Z, Adams CB, Carpenter K, Oxbury S, Molyneux AJ, et al. Selective amygdalohippocampectomy for hippocampal sclerosis: postoperative MR appearance. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995 Oct;16(9):1855-61.

- (25) Garamendi I, Forcadas M. Valor de la campimetría prequirúrgica en el tratamiento de la epilepsia temporal. *Neurologia* 2003;18(9):481-565.
- (26) Pathak-Ray V, Ray A, Walters R, Hatfield R. Detection of visual field defects in patients after anterior temporal lobectomy for mesial temporal sclerosis-establishing eligibility to drive. *Eye* 2002 Nov;16(6):744-8.
- (27) Egan RA, Shults WT, So N, Burchiel K, Kellogg JX, Salinsky M. Visual field deficits in conventional anterior temporal lobectomy versus amygdalohippocampectomy. *Neurology* 2000 Dec 26;55(12):1818-22.
- (28) Guenot M, Krolak-Salmon P, Mertens P, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, et al. MRI assessment of the anatomy of optic radiations after temporal lobe epilepsy surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;73(1-4):84-7.
- (29) Katz A, Awad IA, Kong AK, Chelune GJ, Naugle RI, Wyllie E, et al. Extent of resection in temporal lobectomy for epilepsy. II. Memory changes and neurologic complications. *Epilepsia* 1989 Nov;30(6):763-71.
- (30) Hughes TS, Abou-Khalil B, Lavin PJ, Fakhoury T, Blumenkopf B, Donahue SP. Visual field defects after temporal lobe resection: a prospective quantitative analysis. *Neurology* 1999 Jul 13;53(1):167-72.