Resultados de callosotomía en adultos con diagnóstico de epilepsia refractaria y *drop-attack*

Callosotomy results in adults with diagnosis of refractory epilepsy and drop-attack

Hernán Acevedo G.¹, Emilia Zambrano V.², Osvaldo Olivares P.³,
Lientur Taha M.⁴ y Yin lo Taha M.⁵

Introduction: For patients with refractory epilepsy patients, the sub-group characterized for seizures involving falls or drop-attack, the technique of callosotomy, as a palliative measure has been validated and used to control this type of seizures. **Method:** Group of 16 patients operated during period of four years, evaluated by protocol, which was performed as a palliative callosotomy crisis management technique was evaluated. **Results:** The observed group, 10 were males and 6 females, mean age 30 years, range between 19-46 years. Average evolution of epilepsy in 20.8 years, 14 cases crisis was starting before age 14. Major crises were TCG (generalized tonic clonic) and a tonic seizures were being 62.5% daily and 37.5% monthly, 100% had a history of TEC (brain trauma) and 56% history of status epilepticus. Was performed anterior callosotomy two thirds in 8 patients (mean follow-up 23.8 months), 6 patients complete callosotomy (average follow-up 15.5 months), and in 2 cases, two anterior thirds and then total callosotomy (1 case 22 months, and another 1 month follow-up). Seizures management fall > 50% in 75% of patients (3 cases without seizures of fall with anterior callosotomy two thirds), and for complete callosotomy, 100% control crisis in > 80% of patients (3 cases without seizures of fall was found in this group). **Conclusion:** The technique callosotomy as a palliative measure in the context of drop-attack or crises involving falls, in our experience with adult patients, has been a good tool in controlling this type of seizures.

Key words: Refractoryepilepsy, drop-attack, callosotomy.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2015; 53 (2): 86-92

Recibido: 04/05/2015

Aceptado: 17/06/2015

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

¹ Instituto de Neurocirugía Asenjo, Neurocirujano Clínica Alemana-Santiago de Chile, Clínica Dávila.

² Becada Neurocirugía, Instituto de Neurocirugía Asenjo, Universidad de Chile.

³ Instituto de Neurocirugía Asenjo, Neurología.

⁴ Instituto de Neurocirugía Asenjo, Neurocirujano Clínica Indisa.

⁵ Instituto de Neurocirugía, Neuropsicología Liga Chilena Contra la Epilepsia.

Introducción

La callosotomía es un procedimiento paliativo de ciertos pacientes con epilepsia refractaria, que consiste en la sección microquirúrgica del cuerpo calloso.

El cuerpo calloso es la mayor de las estructuras comisurales que conectan ambos hemisferios cerebrales. Conecta aproximadamente el 70-80% de la corteza, sus fibras anteriores conectan los lóbulos frontales, el *rostrum* conecta información cognitiva frontal, el cuerpo las áreas premotoras y motoras, el segmento posterior conecta lóbulos parietales y áreas sensitivas, el istmo áreas auditivas, el esplenio áreas visuales y de asociación de lenguaje, por lo tanto, tiene como función integrar la actividad de ambos hemisferios¹.

Estudios han demostrado que el cuerpo calloso es el principal sustrato anatómico de la bi-lateralización u bi-sincronización de las crisis epilépticas. Por lo tanto, la callosotomía desconecta ambos hemisferios, previniendo la generalización y la propagación de las crisis².

Esta técnica fue primeramente introducida en 1940 por Wagenan y Herren³, los primeros reportes de la técnica en 1962 por Wyle. Actualmente su indicación está reservada para pacientes con epilepsia refractaria con crisis atónicas, crisis tónico clónica generalizadas, síndromes epilépticos como West y Lennox-Gastaut, *status* epiléptico refractario, quienes no son candidatos a resección focal⁴.

Estudios clínicos han demostrado a largo plazo que la callosotomía disminuye considerablemente las crisis atónicas o de caídas, además de una posible reducción de las crisis en general. Además aproximadamente el 60% de los pacientes refieren mejoría significativa en su calidad de vida⁴.

Todas estas ventajas, deben equilibrarse con sus posibles complicaciones. Por lo tanto, las experiencias locales con esta técnica son importantes para considerar resultados y posibles políticas de salud pública con respecto a centros terciarios de pacientes epilépticos.

Pacientes y Métodos

El grupo de pacientes fue evaluado en el Instituto de Neurocirugía Asenjo (INCA), centro de referencia nacional de patología compleja, y centro actual de mayor volumen/año de pacientes en evaluación de epilepsia de difícil tratamiento en el sistema público de Chile. Dentro del tiempo de observación de esta revisión, donde se han evaluado pacientes con antecedentes de refractariedad, el grupo de candidatos a callosotomía, han sido 16 pacientes, en el período comprendido desde el año 2009 al 2014, siendo estos 2 últimos años, donde más pacientes fueron operados.

El candidato a cirugía fue fundamentalmente aquel que evidenció refractariedad, siendo sus principales crisis las que provocaban caídas, ya sea crisis atónicas o crisis tónico clónico generalizadas, además de presentar trauma asociado a crisis y/e inmanejables, del punto de vista social, por cuidadores a cargo de paciente (tutores o padres). Todos son ingresados a protocolo habitual de pacientes del INC-Equipo de Epilepsia.

En relación a técnica quirúrgica, el objetivo principal fue la división del cuerpo calloso, hasta observar epéndimo. No se utilizó separadores tipo espátula, con disección de fibras de cuerpo calloso mediante bipolar y aspiración. Técnica dos tercios anterior de callosotomía de disección se prefirió en pacientes con mejor conexión y *status* cognitivo, consignado en evaluación pre-quirúrgica por equipo.

Se mantienen fármacos en dosis de ingreso a programa, seguimiento clínico e imagenológico con tomografía computada inmediata post-quirúrgica y RM (resonancia magnética) en control semestral.

El seguimiento y control de crisis fue realizado a través de consulta telefónica, haciendo hincapié en número o porcentaje real de disminución o mantención de crisis pre y post quirúrgica, relacionado a caídas o en relación a crisis que motivaron consulta y cirugía.

Resultados

En relación al género, 10 fueron varones, 6 mujeres, promedio de edad de 30 años, rango entre

19 a 46 años. Tiempo promedio de evolución de epilepsia de 20,8 años, en 14 casos el inicio de crisis fue antes de los 14 años. La gran mayoría (87,5%) con antecedente de retardo cognitivo moderado o severo, sólo 2 pacientes con trabajo estable como mecánico.

Las principales crisis fueron TCG y atónicas, siendo en el 62,5% diarias y en el 37,5% mensuales, el 100% tenía antecedente de TEC y en el 56% antecedente de *status* epiléptico durante el desarrollo de su enfermedad (Tabla 1 y Figura 1).

En estudio pre-quirúrgico se consignó RM (resonancia magnética) normal en 6 casos, atrofia en 8 casos, displasia cortical en 2 y gliosis, en un caso. La actividad epiléptica en vídeo EEG (electroencefalograma) fue multifocal o generalizada en el 100%, asociado a crisis descrita como motivo de ingreso.

Dentro del grupo de análisis, se tiene un caso con antecedente de epilepsia tipo *drop-attack*,

refractaria a fármacos, y además tumor intraventricular, cursando con *status* super-refractario epiléptico de 3 semanas de evolución, previo a ingreso en INCA, lo que motivó cirugía de urgencia (sin hidrocefalia o edema cerebral), realizándose callosotomía total más resección de tumor intraventricular.

Dentro de las técnicas utilizadas se realizó callosotomía dos tercios anterior en 8 pacientes, 6 pacientes callosotomía total (incluido paciente de *status* super-refractario), y en 2 casos, dos tercios anterior y luego callosotomía total (a los 12 meses de evolución) dado evolución clínica posterior (Tabla 2 y Figura 2).

El tiempo de observación para pacientes con técnica dos tercios anterior fue de 23,8 meses. En el 75% de este grupo se obtuvo una reducción $\geq 50\%$ de crisis que involucraban caídas (TCGo atónicas), existiendo 3 pacientes con reducción de crisis de un 100%. Reducción menor al 50% o sin

Tabla 1. Características clínicas de crisis

Tipo de crisis	n
Tcg	15
Atónicas	13
CPC o ausencia	5
Frecuencia de crisis	
Diarias	10
Mensual	6
<i>Status</i> epiléptico	
Como antecedente	8
Como motivo de ingreso	1
TEC asociado a crisis	100%
3 o más fármacos en uso	100%

Figura 1. Trauma facial y craneal asociado a crisis.

Tabla 2

Técnica de callosotomía	n
Dos tercios ant	8
Dos tercios ant luego total	2
Callosotomía completa o total	6

Figura 2. Visión microquirúrgica de callosotomía.

Figura 3. Resumen de respuesta post QX 2/3 anterior para crisis de caídas (n = 8).

respuesta, en 1 (12,5%) caso respectivamente, es decir, 25% en total de mal resultado. En el paciente que no existió respuesta, se indicó VNS (estimulador de nervio vago), mejorando frecuencia de crisis y duración en un 50% en 10 meses de observación, es decir, reducción de 5 crisis a 2-3 crisis diarias –paper publicado en Revista Chilena de Epilepsia dic 2014–⁵. Dentro de las complicaciones observadas (5 de 8 pacientes), se encontró principalmente infección (3 casos); síndrome de desconexión y apraxia de lenguaje en 2 casos. Otras complicaciones menos frecuentes, pero presentes, fueron trastornos de deglución, paresia y agresividad, en 1 caso respectivamente (Figura 3).

Para técnica callosotomía completa, el tiempo registrado de observación y control fue de 15,5 meses. En el 100% se obtuvo disminución de $\geq 80\%$ de crisis que involucraban caídas, siendo un 60% ausencia total de este tipo de crisis. En relación a complicaciones (5 de 6 pacientes), se observó presencia de desconexión, apraxia de lenguaje y paresia en 3 casos respectivamente, agresión o depresión en 2 casos (Figura 4).

Con respecto al paciente operado de urgencia dado *status* super-refractario de 3 semanas de evolución, se demostró respuesta clínica y neurofisiológica post quirúrgica inmediata, con normalización en controles de EEG, ausencia de crisis generalizadas, manteniendo crisis focales ocasionales, pero sí presentando desconexión y paresia/abrazo crural

Figura 4. Resumen post QX callosotomía total, crisis caídas (n = 6).

post operatorio. Control de RM demostró resección completa de lesión y callosotomía, con ausencia de otras complicaciones. A los 3 meses de evolución y rehabilitación, se ha registrado ausencia de crisis atónicas, sí presencia de crisis de desconexión de frecuencia semanal, sin *status* nuevamente tipo caídas, recuperando marcha y conexión según cuidador, y en control ambulatorio de policlínico.

En los dos casos donde se realizó callosotomía total posterior a cirugía dos tercios anterior inicial, el tiempo entre cirugías fue de 12 meses. En un caso no existió respuesta de crisis con primera cirugía, manteniendo crisis diarias, pero luego de segundo tiempo quirúrgico (callosotomía total), y en 22 meses de seguimiento y observación, se encuentra sin crisis de tipo caída. En el segundo caso hubo una reducción del 50% de crisis inicialmente, pero involucró TEC no complicados a repetición, con buen *status* cognitivo, realizándose cirugía en segundo tiempo, con resultado favorable, es decir sin crisis, pero con un mes de evolución a la fecha de escrito este trabajo.

En relación a complicaciones post quirúrgicas de estos 2 pacientes, después de callosotomía total, destaca apraxia de lenguaje en los dos casos, uno con paresia crural transitoria, pero sin desconexión en ningún caso.

No hubo registro de infartos, hidrocefalia, hematomas o mortalidad post quirúrgica en el grupo de estudio.

Discusión

La estrategia habitual frente a pacientes que sufren de epilepsia refractaria es, idealmente, localizar el origen electrofisiológico de las crisis, en relación a clínica, e idealmente, asociado a algún correlato imagenológico⁴. En un grupo importante de casos no se tendrá posibilidad de realizar esta intersección y se deberá evaluar la posibilidad de un tratamiento paliativo. La técnica de callosotomía es una de estas opciones que ya lleva varias décadas en uso, siendo su principal target, la presencia de crisis tipo *drop-attack* o caídas⁶. Este tipo de crisis tiene el agravante, no solamente de generar múltiples efectos secundarios a nivel cognitivo y de la convulsión en sí misma, sino que además, la habitual presencia de eventos traumáticos, tales como trauma encéfalo craneano, quemaduras, deformación facial por trauma, etc., por lo que el objetivo del control de crisis sea vital.

Los resultados de control de crisis de caídas han sido evaluados ampliamente en la literatura. Se ha observado control de este tipo de crisis sobre el 75% del basal previo quirúrgico, en el 72% de pacientes evaluados en una muestra prospectiva a largo plazo (5 a 10 años) del grupo de registro de cirugía de epilepsia en Suiza⁷. Libertad total de este tipo de crisis también ha sido observado en el 35% del grupo registrado en meta-análisis publicado por el grupo de Telles-Zenteno et al, en revista Brain del año 2005⁸.

En el trabajo de Nei et al, donde se realizó estudio comparativo entre VNS y callosotomía (anterior o completa) los resultados fueron ampliamente favorables para callosotomía con reducción de crisis atónicas superior a 50% en el 77,8% del grupo evaluado, y si se tomaba todo tipo de crisis, el 57% de los pacientes se vio beneficiado con > 80% de reducción de crisis⁶. Por lo tanto, existe cierto nivel de evidencia, sobre la superioridad en la decisión de qué técnica realizar con respecto a medidas paliativas cuando existen estos tipo de crisis, tanto en pacientes adultos como niños. En relación a qué tipo de callosotomía realizar, es decir total o parcial (anterior o dos tercios anterior), la discusión se basa fundamentalmente en que al realizar callosotomía total probablemente será más eficiente que otras

técnicas de resección parcial, pero con el precio de tolerar mayores complicaciones neurocognitivas que las no totales. En pediatría la evidencia sobre la superioridad de técnica resectiva total ha sido descrita por diversos trabajos^{9,10}. El grupo de Jalilian et al¹¹, en su observación de 27 niños, ha descrito beneficio en control de crisis de caídas dentro de 6 meses a 2 años en un 91% *versus* 75%, para técnica total *versus* parcial respectivamente. Dentro de los comentarios de este trabajo destaca la mejor tolerabilidad en el grupo pediátrico frente a la potencial presencia de síndrome de desconexión o alteraciones neurocognitivas, que hacen disminuir la brecha de consecuencia de una técnica sobre otra. Esto es muy distinto en pacientes adultos, donde, no sólo en el capítulo de cirugía de epilepsia, sabemos la breve y restringida reserva neuro-cognitiva para enfrentar estos procedimientos y otras patologías neuro-quirúrgicas, a diferencia de los niños.

Se agrega a la discusión los resultados de los trabajos de Lina Stigsdotter-Broman (epilepsia 2014) donde el control total de crisis de caídas en 9 de los 10 pacientes, fue obtenido posterior a resección parcial del cuerpo calloso⁷, como además de las observaciones del grupo de Tanriverdi et al¹², donde no es posible demostrar en adultos, una diferencia entre grado de resección del cuerpo calloso y resultados de control de crisis.

Nuestras observaciones iniciales nos demuestran que al comparar técnica de resección parcial, el control de crisis de caídas fue posible en el 75% del grupo (n = 8), y en pacientes con callosotomía total (n = 6) mostraron control de crisis > 80% en el 100% de los casos. La presencia de desconexión y apraxia de lenguaje fue evidente en 3 casos de 6 pacientes con callosotomía total, pero sólo en 2 casos de 8 pacientes con resección parcial (sin esplenio).

Por lo tanto, las 2 técnicas tienen resultados favorables, inicialmente las consecuencias de la resección parcial son mucho mejor toleradas del punto de vista funcional, asumiendo el riesgo de una diferencia en resultados de control crisis posterior. Nuestra experiencia inicial con los 2 pacientes re-operados posteriormente a callosotomía total ha sido positiva, destacando la ausencia de desconexión post quirúrgica de callosotomía total,

observando buen control de crisis posterior, pero aún no alcanzando 6 meses de observación.

Las complicaciones asociadas a esta técnica quirúrgica son factores que probablemente en tiempos pasados han generado corrientes de uso y desuso de la indicación. Es una variable que es real, pero que en su proporción son bien toleradas y manejadas por un equipo médico responsable. Dentro de los porcentajes descritos, se objetiva cerca de un 20% de posibles complicaciones⁶, con un 3,8% de complicaciones definitivas, siendo la infección la principal de las distintas series, similar a lo evidenciado en nuestro grupo de pacientes. Como observación, el cambio de tipo de colgajo, de tipo C a bi-coronal o lineal, ha tenido un positivo impacto en el control de posible infección de sitio quirúrgico, probablemente basado en el patrón de vascularización de un colgajo sobre otro.

El paciente con diagnóstico de *status* epiléptico súper refractario, fue tratado con todas las medidas médicas habituales de este tipo de caso, sin tener respuesta clínico o electrofisiológica durante 3 semanas de evolución. Posterior a cirugía de callosotomía y resección de tumor intraventricular, presentó una respuesta inmediata positiva del

punto de vista neurofisiológico y clínico, como posteriormente en control del 3º mes de evolución. Si bien existe poca biografía en relación a este tipo de casos, se han descrito publicaciones de experiencias¹³ que han tenido éxito, como el descrito en nuestro caso. Esperamos desarrollar este tópico en publicación más detallada posteriormente.

Por otra parte, la comparación habitual entre el estimulador vagal (VNS) y callosotomía, en relación a su efectividad sobre el control de crisis, existe una superioridad de esta última sobre el VNS, teniendo conocimiento de las complicaciones menores asociado al procedimiento de instalación del estimulador (8%), avalando hoy en día la realización de callosotomía¹⁴⁻¹⁷, teniendo en consideración la perfección de la técnica y vigilancia estricta de posibles complicaciones, previo consentimiento informado adecuado.

En conclusión, consideramos que frente a estos tipos de casos de refractariedad, la posibilidad de cirugía, en sintonía con los recursos disponibles de nuestra salud pública, la realización de callosotomía (dos tercios anterior o total) es una alternativa válida para reducir crisis que evidentemente generan un desmedro de la calidad de vida de nuestros pacientes, familia y tutores a cargo.

Resumen

Introducción: Dentro del grupo de pacientes refractarios en epilepsia, el sub-grupo caracterizado por crisis que involucran caídas o drop-attack, la técnica de callosotomía, como medida paliativa, ha sido validada y utilizada para el control de este tipo de crisis. **Método:** Se evaluó grupo de 16 pacientes adultos operados durante período de 4 años, evaluados por protocolo, donde se realizó callosotomía como técnica paliativa de control de crisis. **Resultados:** Del grupo observado, 10 fueron varones, 6 mujeres, promedio de edad 30 años, rango entre 19 a 46 años. Promedio de evolución de epilepsia de 20,8 años. En 14 casos el inicio de crisis fue antes de los 14 años. Principales crisis fueron TCG (tónico clónico generalizada) y atónicas, siendo en el 62,5% diarias y en el 37,5% mensuales, el 100% tenía antecedente de TEC (trauma encéfalo craneano) y en el 56% antecedente de status epiléptico. Se realizó callosotomía dos tercios anterior en 8 pacientes (seguimiento 23,8 meses promedio), 6 pacientes callosotomía total (seguimiento 15,5 meses promedio), y en 2 casos, dos tercios anterior y luego callosotomía total (1 caso 22 meses, y otro, 1 mes de seguimiento). Se encontró control de crisis de caídas > 50% en el 75% (3 casos sin crisis) de casos con callosotomía dos tercios anterior, para callosotomía completa, 100% control de crisis en > 80% (3 casos sin crisis) de este grupo. **Conclusión:** La técnica de callosotomía como medida paliativa en el contexto de drop-attack o crisis que involucren caídas, en nuestra experiencia en pacientes adultos, ha sido una herramienta útil en el control de este tipo de crisis.

Palabras clave: Epilepsia refractaria, drop-attack, callosotomía.

Referencias bibliográficas

1. Tzourio-Mazoyer N, Joliot M, Marie D, Mazoyer B. Variation in homotopic areas' activity and inter-hemispheric intrinsic connectivity with type of language lateralization: an fMRI study of covert sentence generation in 297 healthy volunteers. *Brain Struct Funct* 2015 May 27 [Epub ahead of print].
2. Hinkley LB, Marco EJ, Findlay AM, Honma S, Jeremy RJ, Strominger Z, *et al.* The role of corpus callosum development in functional connectivity and cognitive processing. *PLoSOne* 2012; 7 (8): e39804.
3. Mathews MS, Linskey ME, Binder DK, William P. van Wagenen and the first corpus callosotomies for epilepsy. *J Neurosurg* 2008; 108 (3): 608-13.
4. Rayport M, Ferguson SM, Corrie WS. Outcomes and indications of corpus callosum section for intractable seizure control. *Appl Neurophysiol* 1983; 46 (1-4): 47-51.
5. Acevedo H, Olivares O, Garcés B, Taha L, Venegas V. Experiencia en Cirugía de Epilepsia Paliativa en Instituto de Neurocirugía Asenjo: Estimulador de Nervio Vago (VNS). *Rev Chil Epilepsia* 2014; 3: 18-23.
6. Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR. Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 2006; 47 (1): 115-22.
7. Stigsdotter-Broman L, Olsson I, Flink R, Rydenhag B, Malmgren K. Long-term follow-up after callosotomy-a prospective, population based, observational study. *Epilepsia* 2014; 55 (2): 316-21.
8. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128 (Pt 5): 1188-98.
9. Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, Câmara RB, Seda L, Baldauf CM, *et al.* Extended, one-stage callosal section for treatment of refractory secondarily generalized epilepsy in patients with Lennox-Gastaut and Lennox-like syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 371-4.
10. Shim KW, Lee YM, Kim HD, Lee JS, Choi JU, Kim DS. Changing the paradigm of 1-stage total callosotomy for the treatment of pediatric generalized epilepsy. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 2: 29-36.
11. Jalilian L, Limbrick DD, Steger-May K, Johnston J, Powers AK, Smyth MD. Complete *versus* anterior two-thirds corpus callosotomy in children: analysis of outcome Clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 6: 257-66.
12. Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N, Andermann F, Dubeau F. Long-term seizure outcome after corpus callosotomy: a retrospective analysis of 95 patients. *J Neurosurg* 2009; 110: 332-42.
13. Ma X, Liporace J, O'Connor MJ, Sperling MR. Neurosurgical treatment of medically intractable status epilepticus. *Epilepsy Res* 2001; 46 (1): 33-8.
14. Buoni S, Zannolli R, Macucci F, Pieri S, Galluzzi P, Mariottini A, *et al.* Delayed response of seizures with vagus nerve stimulation in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2004; 63: 1539-40.
15. Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 1999; 53: 1731-5.
16. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, *et al.* Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1195-2000.
17. Maehara T, Shimizu H. Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks. *Epilepsia* 2001; 42: 67-71.

Correspondencia:

Dr. Hernán Acevedo G.

Infante 553 Providencia.

Fono: 78006051

E-mail: neuronalnet@hotmail.com