

Cambios en la perfusión cerebral inducidos por etomidato en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal

I. Herrera-Peco ^{a,b}, R. Wix-Ramos ^c, L. Domínguez-Gadea ^d, M.L. Meilán-Paz ^e,
J.L. Martínez-Chacón ^e, E. de Dios ^e, R.G. Sola ^a, J. Pastor ^c

CAMBIOS EN LA PERFUSIÓN CEREBRAL INDUCIDOS POR ETOMIDATO EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

Resumen. Introducción. La epilepsia es uno de los mayores trastornos neurológicos. Afecta a alrededor del 0,5-2% de la población mundial, y entre el 20-25% de los pacientes son resistentes a la medicación. Objetivo. Analizar la respuesta de la perfusión cerebral –valorada mediante tomografía simple por emisión de fotón único (SPECT)– y la actividad bioeléctrica –en scalp y región temporal mesial– a la aplicación de etomidato. Pacientes y métodos. Se estudiaron 10 pacientes evaluados prequirúrgicamente y estudiados mediante videoelectroencefalograma (video-EEG) con electrodos de foramen oval (EFO) y SPECT. Se administró etomidato (0,1 mg/kg de peso), seguido por ^{99m}Tc-HmPAO, durante el estudio en el video-EEG + EFO. Resultados. Los efectos secundarios consistieron en mioclonías (n = 7) y dolor moderado (n = 2). No se han observado efectos cardiovasculares o respiratorios significativos. La actividad bioeléctrica en scalp consistió en una actividad rápida inicial breve, seguida por un patrón delta generalizado e hipervoltado durante varios minutos. En la región irritativa, se observó un marcado incremento de la actividad interictal. La perfusión cerebral aumentó, en general en todas las áreas estudiadas, especialmente en la región temporal (lateral y mesial) y en las áreas talámicas. En la cola del hipocampo no epileptógeno, se ha observado el segundo mayor incremento en la perfusión cerebral, y es la única región que se diferencia de la contralateral. Conclusiones. La activación mediante etomidato da lugar a una respuesta específica y repetible sobre la actividad bioeléctrica. Además, la perfusión cerebral local muestra cambios relacionados directamente con la región epileptógena, y puede servir, por tanto, como herramienta diagnóstica en un futuro inmediato. [REV NEUROL 2009; 49: 561-5]

Palabras clave. Epilepsia temporal. Esclerosis mesial. Hipoperfusión en SPECT. Perfusión cerebral.

INTRODUCCIÓN

Uno de los trastornos neurológicos que aparecen con mayor frecuencia en seres humanos es la epilepsia, que afecta aproximadamente al 1-2% de la población mundial [1]. Los pacientes que sufren este trastorno presentan crisis espontáneas y recurrentes, que pueden cursar con síntomas motores, sensoriales, cognitivos, psíquicos e incluso autónomos [2,3]. Se estima que entre el 20-25% de los pacientes diagnosticados de epilepsia presentan resistencia al tratamiento farmacológico [4], y la epilepsia del lóbulo temporal es la más habitual. Estos pacientes son evaluados pre-quirúrgicamente con técnicas como videoelectroencefalograma (video-EEG), resonancia magnética o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), y a tenor de los resultados de dichas pruebas se decide la idoneidad del paciente para el tratamiento quirúrgico [5-7].

La SPECT puede utilizarse en la fase ictal o interictal. Los estudios realizados durante la fase ictal se consideran útiles a la hora de identificar la zona epileptógena, mientras que la SPECT

interictal es una prueba prequirúrgica que no se realiza de forma sistemática [8]. Se trata de una técnica que permite la determinación del flujo sanguíneo cerebral (FSC) [9], que se manifiesta en la zona epileptógena como una hipoperfusión en la SPECT interictal o bien como hiperperfusión en la SPECT ictal. En la SPECT se utilizan radiotrazadores, que se administran por vía intravenosa después de un episodio de crisis [10], y que rápidamente entran en el cerebro, obteniendo una máxima eficacia a los 30-60 segundos desde la administración intravenosa [11].

En algunas ocasiones se utilizan fármacos para facilitar la identificación de la zona epileptógena, como pueden ser clonidina, metohexital, sevofluorano o etomidato [8]. Un fármaco útil para este tipo de estudios debería tolerarse bien por los pacientes y tener pocos o ningún efecto secundario. Asimismo, también debería ser capaz de aumentar de modo selectivo la actividad en la zona epileptógena [12].

El etomidato [R-(+)-etil-1-(-1-feniletíl)-1-H-imidazol-5-carboxilato] es un agente anestésico intravenoso que produce hipnosis sin efectos analgésicos. Es un derivado de imidazol con una vida media corta [13]. Se usa, aunque raramente, durante los estudios de video-EEG como un inductor farmacológico que aumenta las probabilidades de crisis [8,14], y ayuda a la localización del foco epileptógeno. Presenta su efecto máximo tras un minuto de la aplicación y con una duración de 5 minutos aproximadamente [12]. Se considera que la acción anestésica del etomidato es mediada a través de los receptores de ácido γ -aminobutírico del tipo A (GABA_A) [15], potenciando las corrientes de cloro inducidas por GABA, lo que provoca una disminución de la excitabilidad neuronal [16,17]. Un aspecto importante del etomidato es su seguridad, ya que posee una dosis letal 30 veces mayor que la dosis efectiva.

Aceptado tras revisión externa: 16.07.09.

^a Servicio de Neurocirugía. Unidad de Cirugía de la Epilepsia y Trastornos Funcionales. ^b Fundación de Investigación Biomédica. ^c Servicio de Neurofisiología Clínica. Unidad de Cirugía de la Epilepsia y Trastornos Funcionales. ^d Servicio de Medicina Nuclear. ^e Servicio de Anestesiología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Jesús Pastor Gómez. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa. Diego de León, 62. E-28006 Madrid. Fax: +34 914 013 582. E-mail: jpastor.hlpr@salud.madrid.org

Trabajo realizado gracias a la financiación del Fondo de Investigaciones Sanitarias (Instituto de Investigación Carlos III) por la concesión del proyecto PI0/06349. I.H.P. es investigador predoctoral contratado por la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Universitario de La Princesa.

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla. Datos clínicos y epidemiológicos de la muestra de pacientes estudiada.

Paciente	Sexo	Edad (años)	Historia de epilepsia (años)	Tipo de crisis	SPECT	RM	video-EEG	Cirugía/escala de Engel
1	H	24	23	Parcial compleja	I-T mesial	Hemangioma en el ventrículo lateral D	D-T mesial	RTMA-D/I
2	H	43	40	Parcial compleja	I -T mesial	EM I	I-T mesial	RTMA-I/ I
3	M	35	33	Parcial compleja	I -T mesial	EM I	I-T mesial	RTMA-I/ I
4	H	25	9	Parcial simple y compleja	I -T mesial	Quiste parasellar I	I-T mesial	RTMA-I/ I
5	M	22	5	Secundaria generalizada	I -T y I -F-P	Normal	I-T mesial	RTMA-I/ I
6	H	38	37	Parcial compleja	Bi-T (I > D)	EM D	I-T mesial	RTMA-I/ I
7	M	27	19	Parcial compleja	I -T mesial	EM I	I-T mesial	RTMA-I/ I
8	H	30	11	Parcial compleja	D -T mesial	EM I	Bi-T (I > D)	RTMA-I/ I
9	M	36	35	Parcial compleja	D -T mesial	Normal	D-T mesial	RTMA-D/I
10	M	34	26	Parcial compleja	I -T mesial	Normal	I-T mesial	-

D: derecho; EM: esclerosis mesial; F: lóbulo frontal; H: hombre; I: izquierdo; M: mujer; P: lóbulo parietal; RM resonancia magnética; RTMA: resección temporal mesial anterior; SPECT: tomografía simple por emisión de fotón único; T: lóbulo temporal; video-EEG: videoelectroencefalograma. El grado Engel [33] proporcionado para cada paciente se obtiene de un seguimiento igual o superior a un año.

En nuestra unidad estamos analizando la utilidad del etomidato en la inducción farmacológica de la actividad epileptógena en pacientes durante el estudio prequirúrgico mediante video-EEG. El objetivo del presente estudio es analizar los cambios que aparecen en el FSC, en pacientes diagnosticados de epilepsia del lóbulo temporal, en respuesta a la estimulación por etomidato.

PACIENTES Y MÉTODOS

Evaluación prequirúrgica de los pacientes

En el presente estudio se incluyeron 10 pacientes (cinco mujeres y cinco hombres) a los que se les diagnosticó epilepsia intratable del lóbulo temporal mesial. Estos pacientes fueron estudiados según el protocolo habitual de la Unidad de Cirugía de la Epilepsia (UCE) del Hospital Universitario La Princesa [6,7]. Todos los protocolos usados en este estudio se aprobaron por el Comité ético para la investigación con seres humanos del Hospital Universitario de La Princesa, y el consentimiento informado se les presentó a todos los pacientes, quienes lo firmaron. La edad media de los pacientes era de $32 \pm 8,2$ años para hombres y $30,8 \pm 6,1$ años para mujeres, con un historial de epilepsia de $24 \pm 14,3$ y $23,6 \pm 12,2$ años, respectivamente. Los datos clínicos de los pacientes se muestran en la tabla.

Los pacientes fueron evaluados prequirúrgicamente con electroencefalograma de *scalp* de 19 canales, siguiendo el sistema internacional 10-20, SPECT interictal con ^{99m}Tc -HmPAO, resonancia magnética de 1,5 T y video-EEG de *scalp* de 19 canales, siguiendo el sistema internacional 10-20, complementado con electrodos de foramen oval (EFO) [8].

La región epileptógena incluye la región irritativa y la región de comienzo ictal, y ésta se definió de acuerdo con la región en la que aparecieron las crisis según el video-EEG + EFO. Para los propósitos de este artículo, región epileptógena (especialmente cuando se analiza mediante SPECT) y zona de comienzo ictal son equivalentes.

Durante la realización del video-EEG, se retiraron los fármacos antiépilepticos desde el segundo al cuarto día de la prueba. El estudio con etomidato intravenoso se realizó el segundo-tercer día de ingreso en la unidad de video-EEG.

Aplicación del etomidato

El etomidato se administró a los pacientes por vía intravenosa, siempre en condiciones similares: el paciente permaneció tumbado en la cama y bajo la supervisión continua de un médico anestesiólogo. La concentración usada para el etomidato fue de 0,1 mg/kg. La administración se realizó de forma

rápida. Durante el proceso se monitorizaron el electrocardiograma (ECG), la saturación de oxígeno capilar (SaO_2), la frecuencia respiratoria de los pacientes y la actividad eléctrica registrada en el video-EEG + EFO.

Estudio de la perfusión cerebral

La perfusión cerebral (FSC) se estudió mediante la SPECT, utilizando como trazador ^{99m}Tc -HmPAO en una dosis de 740 MBq, que se administró en forma de bolo inmediatamente después de la aplicación del etomidato. La SPECT cerebral se realizó aproximadamente 30 minutos después de que el paciente se hubiera recuperado completamente [9].

La adquisición de la SPECT se llevó a cabo con un colimador de alta resolución y baja energía, una cámara de cabezal simple (Starcam 3200, General Electric[®]) y 96 proyecciones de 22 segundos cada una, usando una matriz de 64×64 . Las secciones se reconstruyeron usando un filtro Butterworth (orden 10 con un punto de corte de 0,6). El análisis cuantitativo de la perfusión cerebral se realizó usando el *software* NeuroGam[®] (General Electric). Para cada región de interés (véase más abajo), se definió la siguiente variable: $\Delta = \text{FSC}_{\text{etomidato}} - \text{FSC}_{\text{basal}}$, donde $\text{FSC}_{\text{etomidato}}$ y $\text{FSC}_{\text{basal}}$ hacen referencia al FSC (normalizados respecto al cerebelo) durante la aplicación de etomidato y en condiciones basales, respectivamente. Entre las áreas seleccionadas se incluyeron los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital, también el putamen, el globo pálido y el tálamo (áreas predefinidas en el *software* de análisis). Además, se definieron las siguientes áreas, de acuerdo con el atlas de Talairach-Tournoux [18]: corteza temporal lateral (incluyendo las circunvoluciones T_1 , T_2 y T_3), complejo amigdalino, hipocampo anterior e hipocampo posterior.

Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo usando el análisis *t* de Student (muestras paramétricas) o el test de Mann-Whitney (muestras no paramétricas). El análisis estadístico se realizó utilizando el *software* SigmaStat 3.5 (Point Richmond, USA). Las diferencias entre grupos experimentales se consideraron significativas con un valor $p < 0,05$. Todos los datos se muestran como media \pm error estándar de la media, salvo que se indique lo contrario.

RESULTADOS

Efectos farmacológicos del etomidato

La aplicación de etomidato en pacientes conscientes se realizó en $29,2 \pm 2,6$ s, y produjo somnolencia progresiva en cinco pacientes, mientras que en un paciente se observó una somnolencia abrupta. En cuatro pacientes no hubo ningún efecto hipnótico significativo en relación con su aplicación.

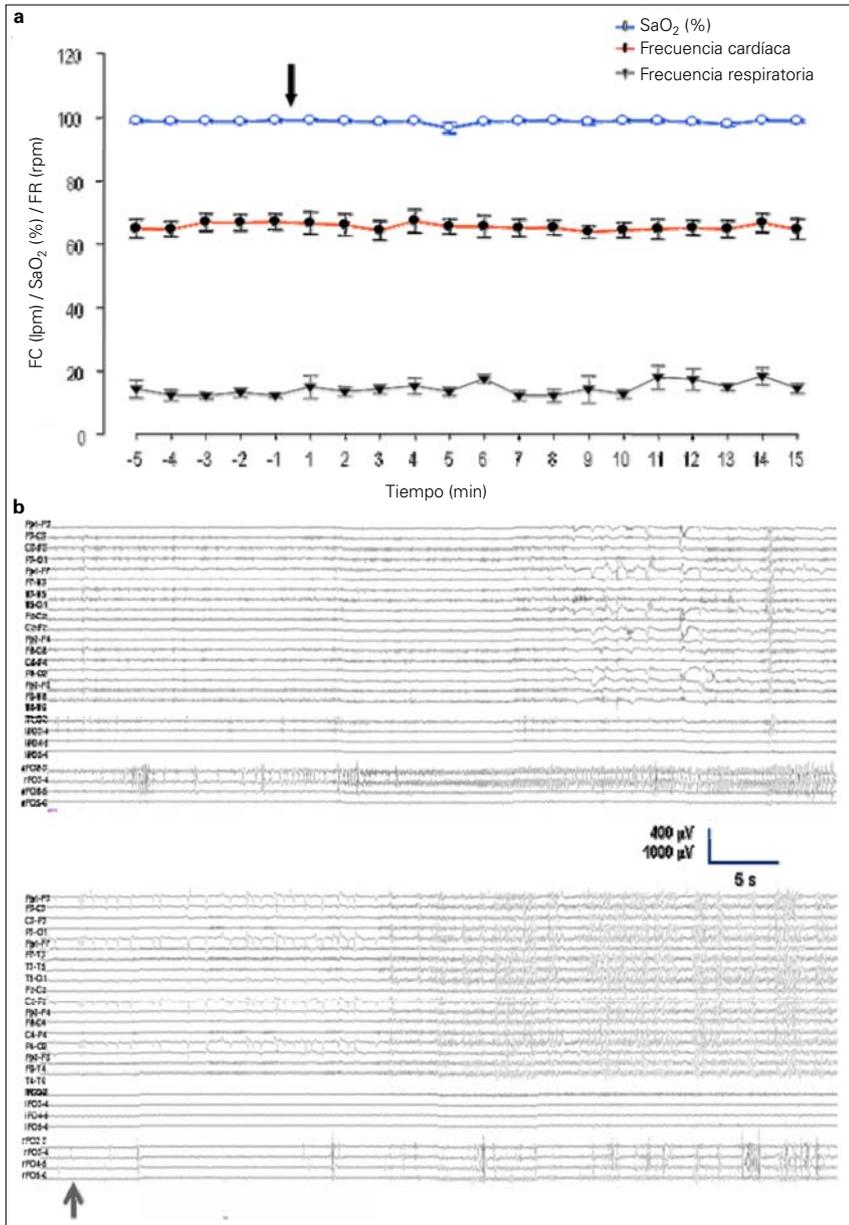


Figura 1. Efectos farmacológicos inducidos por etomidato. a) Efectos cardiovasculares y respiratorios. La actividad basal se muestra en la escala temporal entre el -5 y -1 minutos. Los círculos blancos representan la SaO₂ (%); los círculos negros, la frecuencia cardíaca (lpm), y los triángulos, la frecuencia respiratoria (rpm). No se observan cambios en ninguno de estos parámetros tras la aplicación del etomidato (flecha); b) Efectos sobre la actividad bioeléctrica. Arriba: registro de *scalp* y electrodos de foramen oval (EFO) (IEFO indica EFO izquierdos, mientras que rEFO hace referencia a EFO derechos) durante una crisis espontánea que tiene su origen en la región temporal mesial derecha. Abajo: registros de *scalp* y EFO tras la aplicación de etomidato en el mismo paciente, cuya finalización tiene lugar en el momento indicado por la flecha. Se observa la presencia de actividad delta generalizada en *scalp* y puntas muy prominentes en región temporal mesial derecha, exactamente en la región donde tuvo lugar el comienzo de la crisis espontánea. La barra de calibración corresponde a electrodos de *scalp* (400 μ V) y EFO (1.000 μ V).

En seis pacientes se observaron mioclonías moderadas, especialmente en la boca y los músculos distales de las extremidades superiores. Un paciente mostró mioclonías graves en el brazo derecho, que no se asociaron con actividad ictal. En el caso de tres pacientes, no se observó ningún signo de mioclonías.

En dos casos, los pacientes describieron la aparición de un dolor moderado y localizado en el brazo durante la perfusión del etomidato. Este dolor desapareció segundos después de que finalizara la inyección.

La administración de etomidato no dio lugar a modificaciones en la SaO₂, en la frecuencia cardíaca (ECG), ni en la frecuencia respiratoria (Fig. 1a).

Por tanto, el etomidato resultó un fármaco seguro, con mínimos efectos secundarios y bien tolerados por los pacientes.

Por lo que respecta a la actividad bioeléctrica, el etomidato, inicialmente, da lugar a un aumento moderado de la amplitud y frecuencia del trazado durante unos segundos (Fig. 1b). Posteriormente, se observa la presencia de actividad delta generalizada y de gran amplitud [19].

Además de esta actividad generalizada, el etomidato da lugar a un marcado incremento de la presencia de descargas epileptógenas interictales en las regiones identificadas como irritativas durante el estudio de video-EEG. En ningún momento se observó la aparición de descargas epileptógenas interictales en regiones donde no se observaran durante los períodos de registro interictal.

Por tanto, el etomidato da lugar a una inducción selectiva de la actividad irritativa en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

Efecto de la administración de etomidato sobre la perfusión cerebral

La administración de etomidato ha dado lugar a un incremento global del FSC, lo que se indica por la obtención de valores positivos en todas las regiones para la variable Δ (Fig. 2a), excepto en el caso del lóbulo occipital del hemisferio epileptógeno, en que $\Delta < 0$. Este cambio no resultó significativo.

Considerando conjuntamente ambos hemisferios, hemos observado que el mayor incremento en el FSC se ha dado en el tálamo ($3,38 \pm 1,12\%$), seguido por la cola del hipocampo ($3,04 \pm 1,14\%$), aunque, como veremos a continuación, en esta área, fundamentalmente, a expensas de la región no epileptógena.

La comparación de los datos de la perfusión en las distintas áreas delimitadas, entre el hemisferio con la zona epileptógena y el contralateral, muestran la ausencia de diferencias en las siguientes áreas de interés: corteza frontal, corteza parietal, corteza temporal, corteza temporo lateral, corteza occipital, núcleo del caudado, núcleo del putamen, tálamo, amígdala y cabeza del hipocampo. Sin embargo, en la región correspondiente a la cola del hipocampo, se observó un incremento significativo ($p = 0,046$; test *t* de Student) en la región no epileptógena con respecto a la región epileptógena (Fig. 2). En ambos hemisferios se observó incremento en el FSC inducido por el etomidato, aunque, en el hemisferio no epileptógeno, este incremento fue mayor.

Este efecto resulta sorprendente considerando la importante activación de la región temporal mesial por el etomidato (Fig. 1b), ya que esperaríamos encontrar, asociado con el incremento de actividad bioeléctrica, un incremento en la perfusión cerebral.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se ha observado que el etomidato da lugar a una respuesta específica y constante sobre la actividad bioeléctrica cerebral. En primer lugar, se ha observado cómo la aplicación de etomidato aumentaba la actividad irritativa de modo específico en esta región epileptógena. Asimismo, se ha observado que sobre la actividad de *scalp*, el etomidato produce una respuesta estereotipada y general para diversos hipnóticos [19].

El aumento de captación del radiotrazador durante la SPECT ictal se ha atribuido a un incremento en la perfusión local, por el

incremento del metabolismo como consecuencia del aumento en la actividad sináptica local [20,21]. Por tanto, esperaríamos que el incremento de la actividad irritativa en la región epileptógena fuera asociado con un incremento del FSC. Sin embargo, para nuestra sorpresa, no ha sido esto lo que hemos observado.

El incremento en el FSC en la región talámica puede estar relacionado con la presencia de actividad delta generalizada en *scalp*. El sueño delta, cuyas manifestaciones bioeléctricas son muy similares a las observadas en *scalp* tras la inyección de etomidato, está mediado por la interacción talamocorticotálamica, y es el GABA uno de los principales sistemas neurotransmisores involucrados [22], junto con la acetilcolina [23]. Por tanto, no es de extrañar el incremento en el FSC de ambas regiones talámicas.

La activación específica de la región epileptógena por el etomidato podría explicarse por su diana farmacológica altamente específica en la membrana celular de neuronas y astrocitos, que están relacionadas con los neurotransmisores GABA y glutamato, aunque, a día de hoy, el mecanismo definitivo responsable no está identificado, si bien contamos con hipótesis altamente verosímiles. En primer lugar, el etomidato tiene su sitio de acción en la subunidad β_3 del receptor GABA_A [16,24]. Esta interacción facilitará la unión del GABA a su receptor, incrementando las corrientes de entrada de cloro, que producirán una hiperpolarización celular [25]. Si esta situación ocurre en una subpoblación de interneuronas gabérgicas que controla la inhibición ejercida por otra subpoblación de interneuronas gabérgicas sobre una población de neuronas piramidales excitadoras, puede facilitar una situación proepileptógena [13]. Otra posibilidad sería la transformación de la acción inhibitoria del GABA en una acción excitatoria. Esta posibilidad se ha demostrado en rodajas de pacientes intervenidos por epilepsia del lóbulo temporal, y tiene su fundamento en la inversión del gradiente de Cl⁻ [26]. De este modo, el etomidato incrementaría la potencia del GABA; sin embargo, en estas regiones, en lugar de hiperpolarizar, el GABA actuaría despolarizando y, por tanto, incrementando la actividad irritativa. Por último, como tercera posibilidad, el etomidato también actuaría disminuyendo la actividad de los transportadores de glutamato (EAAT, del inglés *excitatory aminoacid transporter*). En concreto, se ha observado que esta disminución de la actividad de recaptación se da en los EAAT del tipo 1 y 2, que se encuentran en los astrocitos [27,28]. La presencia de etomidato en concentraciones clínicas produce una disminución en la capacidad de recaptación de estos EAAT hasta del 40% [27]. Una de las funciones que realizan los astrocitos consiste en la recaptación de glutamato [3], y la disminución de esta actividad permitirá un aumento de la permanencia del glutamato en la hendidura sináptica, lo que permite incrementar la hiperexcitabilidad neuronal.

Por lo que respecta al menor incremento del FSC en la región posterior del hipocampo, en comparación con la región contralateral, una explicación plausible hay que buscarla en la red vascular del hipocampo. Numerosos autores han descrito la relación existente, en la epilepsia del lóbulo temporal, entre la esclerosis del hipocampo y alteraciones en la red vascular de esa zona [29-31]. Recientemente, se ha descrito la existencia de una reducción significativa, en la zona esclerótica del hipocampo, del número de vasos sanguíneos. Esta reducción es más signifi-

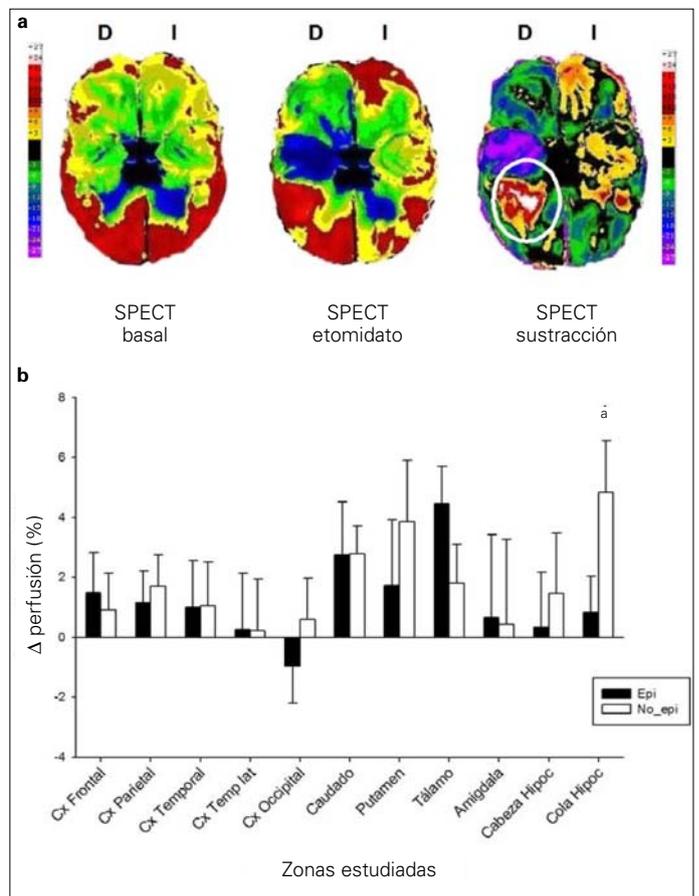


Figura 2. Efectos del etomidato sobre la perfusión cerebral local determinada mediante tomografía simple por emisión de fotón único (SPECT). a) Vistas ventrales de los estudios de SPECT basal (izquierda), inducida mediante etomidato (centro) y diferencia entre ambos (Δ , derecha) en un mismo paciente diagnosticado de epilepsia del lóbulo temporal mesial izquierda. La región seleccionada muestra la región del hemisferio contralateral a la región epileptógena, donde se observa un marcado incremento del flujo sanguíneo cerebral (FSC); b) Gráficos que muestran los incrementos de FSC en las diferentes regiones estudiadas. Las regiones correspondientes al hemisferio epileptógeno se muestran en negro, mientras que en blanco se muestran las correspondientes al hemisferio no epileptógeno. ^a $p < 0,05$ para el test *t* de Student pareado.

cativa en la zona correspondiente a CA₁ y CA₂, y, sin embargo, las zonas correspondientes a giro dentado, CA₃/CA₄ y subículo presentaban una reducción menor [32]. Es razonable pensar que las regiones donde exista una pérdida (relativa o absoluta) de la vascularización local no tendrán la reserva funcional necesaria como para aumentar el FSC durante la activación con etomidato. Por tanto, serían precisamente aquellas regiones funcionalmente normales (hemisferio no epileptógeno) las que tendrían capacidad para responder con un marcado aumento de la perfusión ante situaciones de demanda metabólica o farmacológica, como es el caso del etomidato.

En cualquier caso, y reconociendo que son aún muchas las preguntas que quedan por resolver acerca de la acción real del etomidato en pacientes epilépticos, lo cierto es que estos resultados muestran la capacidad de dicho fármaco para diferenciar, de manera fiable y con mínimos efectos secundarios, entre las regiones epileptógena y no epileptógena en pacientes estudiados para intervención quirúrgica por epilepsia intratable del lóbulo temporal mesial, lo que abre nuevas perspectivas en la valoración preoperatoria de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Hauser WA. Incidence and prevalence. In Engel J Jr, Pedley T, eds. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 47-57.
- Serrano-Castro PJ, Sánchez-Álvarez JC, Cañadillas-Hidalgo FM, Galán-Barranco JM, Moreno-Alegre V, Mercadé-Cerdá JM. Guía de práctica clínica de consenso de la Sociedad Andaluza de Epilepsia para el diagnóstico y tratamiento del paciente con una primera crisis epiléptica en situaciones de urgencia. *Rev Neurol* 2009; 48: 39-50.
- Herrera-Peco I, Sola RG, Osejo V, Wix-Ramos R, Pastor J. Participación de los astrocitos activados mediante albúmina en la epileptogénesis. *Rev Neurol* 2008; 47: 582-7.
- Sola RG. ¿Cuándo es oportuno efectuar el estudio prequirúrgico de los pacientes con epilepsia? *Rev Neurol* 1997; 25: 379-85.
- Morales-Chacón LM, Bosch-Bayard J, Bender-Del Busto JE, García-Maeso I, Galán-García L. Evaluación videoelectroencefalográfica complementada con análisis espectral y de las generadoras del electroencefalograma en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial resistente a los fármacos. *Rev Neurol* 2007; 44: 139-45.
- Sola RG, Hernando V, Pastor J, Navarrete EG, De Felipe J, Alijarde MT, et al. Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal. Exploración con electrodos del foramen oval y resultados quirúrgicos. *Rev Neurol* 2005; 41: 4-16.
- Pastor J, Hernando-Requejo V, Domínguez-Gadea L, de Llano I, Meilán-Paz ML, Martínez-Chacón JL, et al. Impacto de la experiencia sobre los resultados quirúrgicos en la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2005; 41: 709-16.
- Pastor J, Domínguez-Gadea L, Sola RG, Hernando V, Meilán ML, de Dios E, et al. First true initial ictal SPECT in partial epilepsy verified by electroencephalography. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 305-9.
- Huberfeld G, Habert MO, Clemenceau S, Maksud P, Baulac M, Adam C. Ictal brain hyperperfusion contralateral of seizure onset: the SPECT mirror image. *Epilepsia*. 2006; 47: 123-33.
- Carrera JL, Pérez-Castejón MJ, Jiménez AM, Domper M, Montz R. Avances en SPECT y PET en epilepsia. *Rev Neurol* 2000; 30: 359-63.
- Cascino GD, Buchhalter JR, Mullan BP, So EL. Ictal SPECT in definition of the seizure onset zone. In Rosenow F, Lüders HO, eds. *Presurgical assessment of the epilepsies with clinical neurophysiology and functional imaging handbook of clinical neurophysiology*. Vol. 3. Amsterdam: Elsevier; 2004.
- Wyx R, Sola RG, Pastor J. Identification of the epileptogenic zone by etomidate in temporal lobe epilepsy during presurgical evaluation. 8th European Congress on Epileptology. Berlín, Alemania, septiembre de 2008.
- Voss LJ, Sleight JW, Barnard JPM, Kirsch HE. The howling cortex: seizures and general anesthetic drugs. *Anesth Analg* 2008; 107: 1689-703.
- Ebrahim ZY, DeBoer GE, Luders H, Hahn JF, Lesser RP. Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. *Anesth Analg* 1986; 65: 1004-6.
- Meera P, Olsen RW, Otis TS, Wallner M. Etomidate, propofol and the neurosteroid THDOC increase the GABA efficacy of recombinant $\alpha 4\beta 3\delta$ and $\alpha 4\beta 3$ GABA_A receptors expressed in HEK cells. *Neuropharmacology* 2009; 56: 155-60.
- Vanlersberghe C, Camu F. Etomidate and other non-barbiturates. *Handb Exp Pharmacol* 2008; 182: 267-82.
- Proctor WR, Mynlieff M, Dunwiddie TV. Facilitatory action of etomidate and pentobarbital on recurrent inhibition in rat hippocampal pyramidal neurons. *J Neurosci* 1986; 6: 3161-8.
- Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system. An approach to cerebral imaging*. New York: Georg Thieme Verlag; 1998.
- Arden JR, Holley FO, Stanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: distribution versus altered brain response. *Anesthesiology* 1986; 65: 19-27.
- Catafau AM. Brain SPECT in clinical practice. Part I: perfusion. *J Nucl Med* 2001; 42: 259-71.
- Van Paesschen W. Ictal SPECT. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 4): 35-40.
- Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience* 2002; 111: 231-9.
- Rechtschaffen A, Siegel G. Sleep and dreaming. In Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science*. 4 ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 936-47.
- Bonin RP, Orser BA. GABA_A receptor subtypes underlying general anesthesia. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 90: 105-12.
- Belelli D, Lambert JJ, Peters JA, Wafford K, Whiting PJ. The interaction of the general anesthetic etomidate with the γ -aminobutyric acid type A receptor is influenced by a single amino acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 11031-6.
- Cohen I, Navarro V, Clemenceau S, Baulac M, Miles R. On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro. *Science* 2002; 298: 1418-21.
- Räth M, Föhr KJ, Weigt HU, Gauss A, Engeli J, Georgieff M, et al. Etomidate reduces glutamate uptake in rat cultures glial cells: involvement of PKA. *Br J Pharmacol* 2008; 155: 925-33.
- Huang Y, Sinha SR, Tanaka K, Rothstein JD, Bergles DE. Astrocyte glutamate transporters regulate metabotropic glutamate receptor-mediated excitation of hippocampal interneurons. *J Neurosci* 2004; 24: 4551-9.
- Eid T, Lee TS, Thomas MJ, Amiry-Moghaddam M, Bjørnsen LP, Spencer DD, et al. Loss of perivascular aquaporin 4 may underlie deficient water and K⁺ homeostasis in the human epileptogenic hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 1193-8.
- Tomkins O, Shelef I, Kaizerman I, Eliushin A, Afawi Z, Misk A, et al. Blood-brain barrier disruption in post-traumatic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 774-7.
- Seiffert E, Dreier JP, Ivens S, Bechmann I, Tomkins O, Heinemann U, et al. Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. *J Neurosci* 2004; 24: 7829-36.
- Kastanauskaitė A, Alonso-Nanclares L, Blázquez-Llorca L, Sola RG, De Felipe J. Alterations of the microvascular network in the sclerotic hippocampus from epileptic patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 68: 939-50.
- Engel J Jr. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of epilepsies*. New York: Raven Press; 1987. p. 553-70.

**CHANGES IN CEREBRAL PERFUSION INDUCED
BY ETOMIDATE IN PATIENTS WITH TEMPORAL LOBE EPILEPSY**

Summary. Introduction. *Epilepsy is one of the major neurological disorders, affecting roughly 0.5-2% of the world's population and approximately 20-25% of patients are resistant to medication.* Aim. *To analyze the response of cerebral perfusion (assessed by SPECT) and bioelectrical activity (measured in scalp and mesial temporal region) to etomidate.* Patients and methods. *We studied 10 patients presurgically evaluated and studied by video-EEG with foramen ovale electrodes (EFO) and SPECT. Etomidate was administered (0.1 mg/kg), followed by ^{99m}Tc-HmPAO during the study in the video-EEG + EFO.* Results. *The side-effects consisted of myoclonus (n = 7) and moderate pain (n = 2). There had been no significant respiratory or cardiovascular effects. The bioelectrical activity in the scalp consisted in a brief initial rapid activity, followed by a generalized and hypervoltaged delta pattern for several minutes. In the epileptogenic zone, there was a marked increase of interictal activity. Increased cerebral perfusion was observed in all areas studied, especially in temporal region (mesial and lateral) areas and thalamus. In the tail of the non-epileptic hippocampus, we observed the second largest increase in cerebral perfusion, the only region that is different from contralateral area.* Conclusions. *Activation by etomidate induces a specific and repetitive response in the bioelectrical activity. In addition, cerebral perfusion changes directly related to the epileptogenic region may serve therefore as a diagnostic tool in the near future.* [REV NEUROL 2009; 49: 561-5]

Key words. Brain perfusión. Hypoperfusion in SPECT. Mesial sclerosis. Temporal lobe epilepsy.