

Evaluación de la reserva funcional de memoria en candidatos a cirugía de la epilepsia en Cuba mediante el test de Wada con propofol: reporte de casos

Evaluation of mesial temporal structures supporting memory functions with Wada test using propofol in patient's candidates to epilepsy surgery in Cuba: a case report

Andrade Machado René,* Goicoechea Astencio Adriana,* Llibre Guerra Juan Carlos,*
Jordán González José Antonio,** López Jiménez Melvin,*** Amílcar Sosa Dubón Miguel,***
Pino Fernández Isis,*** Fuentes Sánchez Zuandy,**** Estrada Vinajera Genco

* Neurólogo. Sección de Epilepsia. Instituto de Neurología y Neurocirugía, Cuba.

** Neurorradiólogo. Sección de Epilepsia. Instituto de Neurología y Neurocirugía, Cuba.

*** Residente de Neurología. Sección de Epilepsia. Instituto de Neurología y Neurocirugía, Cuba.

**** Neurofisiólogo. Sección de Epilepsia. Instituto de Neurología y Neurocirugía, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los reportes sobre la eficacia y seguridad del test de Wada con propofol abrieron la posibilidad de evaluar la lateralidad del lenguaje y la reserva funcional de memoria, como parte de la evaluación prequirúrgica, en pacientes candidatos a una lobectomía temporal izquierda en Cuba.

OBJETIVO: Presentar la realización por primera vez del test de Wada en nuestro país como parte de la evaluación prequirúrgica en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente.

CASOS CLÍNICOS: Se presentan dos pacientes evaluados en la Sección de Epilepsia del Instituto de Neurología y Neurocirugía. Las imágenes de resonancia magnética nuclear mostraron en un paciente una lesión sugestiva de esclerosis del hipocampo izquierdo y en el otro una dismorfía hipocampal bilateral. Los estudios neuropsicológicos evidenciaron un cociente intelectual normal con alteración de la memoria visual y verbal. Se decidió realizar, en ambos casos, el test de Wada con propofol. Los resultados de este evidenciaron la existencia de una reserva funcional de memoria en más de 50% en el hipocampo derecho en ambos pacientes. Se realizó una lobectomía temporal anterior estándar en ambos casos. Ocho meses después de la cirugía la evaluación clínica mostró que los pacientes estaban libres de crisis y sin afectación del lenguaje o de la memoria.

CONCLUSIONES: El test de Wada permite evaluar la reserva funcional de memoria. El propofol parece ser un medicamento útil para la realización del test de Wada, ofreciendo resultados similares a los obtenidos con la utilización de amobarbital sódico.

Palabras clave: Cirugía de epilepsia, Cuba, epilepsia, memoria, propofol, test de Wada.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The reports on the execution of Wada test with propofol instead amobarbital in patients with left temporal lobe Epilepsy, let us to incorporate this procedure as part of presurgical evaluation in patients with refractory epilepsy.

OBJECTIVE: Describe the implementation of Wada test with propofol in our country to evaluate both the lateralization of language functions and the memory reserve in patients with left temporal lobe epilepsy in Cuba.

CASE REPORT: We report two patients with left temporal lobe epilepsy evaluated in the video-monitoring unit at epilepsy section in the National Neurology Institute of Cuba. One patient has a bilateral temporal lobe dysfunction judged by the features of severe visual and verbal memory impairment. The second patient has severe impairment in verbal memory and his MRI showed a bilateral hippocampal dismorfía. The Wada test demonstrated a good verbal memory reserve in both patients. A standard anterior left temporal lobectomy was carried out without complications in both patients. Eight months after surgery the patients were seizure free and no decline in verbal memory was documented.

Correspondencia: Dr. René Andrade Machado.
Almenares No. 105 entre San Isidro y Tejar, Managua, Arroyo Naranjo, La Habana, Cuba
Correo electrónico: reneandrade1970@yahoo.es y renemachado@infomed.sld.cu

Artículo recibido: Junio 2, 2013.
Artículo aceptado: Julio 15, 2013.

CONCLUSIONES: The Wada test permits to evaluate the functional reserve of memory. Propofol appears to be a useful drug for completion of Wada test, giving similar results to those obtained with the use of sodium amobarbital.

Key words: Cuba, epilepsy, epilepsy surgery, memory, propofol, Wada test.

INTRODUCCIÓN

La lateralización funcional de los hemisferios cerebrales usando el test de Amobarbital sódico intracarotídeo fue descrito en 1949 por el Dr. Juhn Wada.^{1,2} Cuando en 1962 se comenzó a reportar deterioro de las funciones mnésicas, después de realizar una lobectomía temporal anterior izquierda, Milder, *et al.* modificaron el test de Wada, para explorar las funciones mnésicas antes de la cirugía.³ En la actualidad muchos centros de cirugía de la epilepsia incluyen la realización del test de Wada.

La exploración neuropsicológica de la memoria y el lenguaje puede dar pistas sobre la lateralidad de las funciones psíquicas superiores. Sin embargo, el asesoramiento al staff de epilepsia, al paciente y su familia sobre la reserva funcional de la memoria y, por tanto, la posibilidad de predecir adecuadamente el déficit amnésico postquirúrgico, sólo es posible con la realización del test de Wada.^{3,4}

Según el protocolo que se emplee para la realización de este test, puede evaluarse además de la lateralidad del lenguaje, la memoria verbal y la memoria de reconocimiento visual. Así, por ejemplo, en algunos protocolos se le presentan varios objetos al paciente (ocho objetos) y se les dice en alta voz el nombre de ellos. En estas circunstancias, el paciente debe codificar esta información en forma de memoria verbal (nombre de los objetos presentados) y de memoria visual (la imagen visual del objeto), una vez terminado el test, al paciente se le solicita que evoque los nombres de los objetos que se le mostraron (evocación libre) y luego se le presentan nuevamente junto a otros objetos nuevos, para que reconozca visualmente, aun sin decir el nombre, cuáles fueron presentados durante la prueba y cuáles no (reconocimiento visual). Este procedimiento se realiza al inyectar cada hemisferio separadamente. Cuando se inyecta propofol en la carótida izquierda, dejando el hipocampo derecho funcional, el neurólogo puede, mediante este paradigma, conocerse cuántos objetos es capaz de recordar por evocación libre el paciente y cuántos puede reconocer. Considerando que 8 es el máximo de objetos a recordar y a reconocer (100%), puede calcularse el porcentaje de memoria de reconocimiento visual y de memoria verbal de que dispone el paciente teniendo sólo activo el hipocampo derecho y viceversa, cuando se inyecta la carótida derecha. Estableciéndose de este modo, qué reserva de memoria tiene el hipocampo que se deja funcional. Si en cambio, el hipocampo afectado aún mantiene cierto funcionamiento de memoria, se plantea que existe una adecuación funcional, no reserva funcional y se expresa para qué modalidad de memoria existe la adecuación. Sin embargo, la predictibilidad de la pérdida de memoria total (síndrome amnésico) evaluada por el test Wada, no se conoce, aunque se ha descrito que

la mejor correlación se obtiene para predecir la afectación postquirúrgica de la memoria y no la amnesia total. Así, mediante este protocolo, puede juzgarse la posible afectación de la memoria verbal en candidatos a lobectomía temporal anterior estándar, cuando se demuestre una pobre reserva funcional de memoria en el hipocampo derecho.^{3,4}

La resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) ha remplazado al test de Wada en numerosos aspectos. Sin embargo, no lo ha hecho en la estimación de la reserva de memoria, en el estudio de la adecuación funcional, ni en la posibilidad de contribuir a la estimación de la zona epileptógena.^{3,4} Además, la RMNf evalúa las zonas activadas durante la ejecución de tareas de memoria mientras que el test de Wada evalúa la pérdida o persistencia de una función por inactivación determinadas zonas.^{4,5} Por tanto, creemos que es aconsejable que todo grupo de cirugía de epilepsia cuente con la posibilidad de realizar el test de Wada, cuando éste esté indicado.

El agente que comúnmente se ha usado para la realización del test de Wada es el Amobarbital sódico.¹⁻⁵ Éste no está disponible en muchos países, entre ellos Cuba. Hasta la fecha no se había realizado el test de Wada en nuestro país, por lo que no formaba parte de la evaluación prequirúrgica de candidatos a la cirugía de la epilepsia.

Los reportes de la eficacia y seguridad de la realización del test de Wada con propofol, un fármaco disponible en nuestro país, abrió la posibilidad de evaluar, además de la lateralidad del lenguaje, la reserva funcional de memoria como parte de la evaluación prequirúrgica en pacientes que serán sometidos a lobectomía temporal izquierda.^{6,7}

El propósito de describir este reporte de casos es presentar la realización del test de Wada por primera vez en nuestro país, para evaluar la reserva de memoria en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente.

CASOS CLÍNICOS

Paciente #1

RAS de 24 años que tiene antecedentes de crisis febriles antes de los cinco años de edad. A los 19 años comenzó con crisis caracterizadas por inhibición de la actividad, automatismos oralimentarios, y gestuales simples con la extremidad superior izquierda, y afasia postictal de 1 a 2 minutos. Había llevado tratamiento con carbamazepina, valproato de magnesio a dosis máximas toleradas sin control de crisis. Luego se le asoció valproato de magnesio 1,800 mg por día y lamotrigina 250 mg por día sin control. El paciente refería de dos a tres crisis por semanas. Tenía la percepción de un trastorno de la memoria. Fue evaluado en la sección de epilepsia del Instituto de Neurología y Neurocirugía, en video electroencefalografía registrándose tres crisis epilépticas con

iguales características a las descritas. En todas las crisis se documentó un inicio temporal mesial izquierdo. El electroencefalograma interictal mostró descargas epileptiformes a forma de ondas agudas en región temporal izquierda. Las imágenes de resonancia magnética nuclear estructural mostraron una señal hiperintensa en T2 a nivel del hipocampo izquierdo con atrofia asociada, sugestiva de esclerosis del hipocampo. Los estudios neuropsicológicos evidenciaron un rendimiento cognitivo normal con alteración de la memoria visual y verbal. Se decidió realizar test de Wada con propofol. Los resultados del test aparecen en la *tabla 1*. Se decidió realizar lobectomía anterior izquierda. El paciente lleva ocho meses sin crisis y sin afectación del lenguaje o la memoria. La biopsia mostró displasia cortical con esclerosis del hipocampo.

Paciente #2

YGR de 29 años con antecedentes de crisis epilépticas desde los dos años de edad. Las crisis comenzaron con un aura caracterizada por sensación de miedo y ansiedad. Posteriormente apareció ruptura del contacto con automatismos gestuales simples y oroalimentarios con rara generalización secundaria a forma tónico-clónica. Las crisis fueron diarias o casi diarias. Se documentó un estado disfórico interictal y el paciente tuvo quejas de memoria. Se ingresó en el Instituto de Neurología y Neurocirugía, en la Sección de Epilepsia. El estudio de video electroencefalografía mostró la existencia de cinco crisis con iguales características a las descritas con origen temporal anterior izquierdo. El electroencefalograma interictal mostró una tasa de descargas de 70% en electrodos temporales derechos y 30% en el izquierdo. Se realizó una IRM de 1.5 T volumétrica y se demostró una señal hiperintensa en hipocampo izquierdo en T2 con atrofia de éste y una inadecuada delimitación de la sustancia gris y blanca del polo temporal izquierdo. El radiólogo informó, además, dismorfia hipocampal bilateral. El examen neuropsicológico mostró rendimiento cognitivo normal con alteración tanto de la memoria verbal como visual. Se decidió realizar test de Wada. El resultado puede verse en la *tabla 1*. Una lobectomía temporal an-

terior izquierda se realizó una semana más tarde. El paciente lleva seis meses sin crisis y sin afectación del lenguaje o la memoria. La biopsia del tejido resecado mostró displasia asociada a malformación hipocampal.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DEL TEST DE WADA (FIGURA 1)

El día anterior a la realización del test se realizó un test con igual protocolo de evaluación que llamamos test basal sin propofol y se calificó.

El test se realizó en el CIMEQ (Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas). Para canalizar la arteria carótida interna se usó la cateterización selectiva de la arteria femoral por punción percutánea. Se realizó una angiografía para comprobar la no existencia de anomalías arteriovenosas y que no existiera perfusión de contraste de derecha a izquierda. Previa a la infusión de propofol se administró hidrocortisona 500 mg endovenosa. El test comenzó pidiéndole al paciente que contara en alta voz del 1 al 20. Cuando el paciente contó hasta 10 se infundió 10 mg de propofol en 5 segundos y posteriormente se administró solución salina para eliminar el propofol del catéter. La efectividad de la inyección fue evaluada por la aparición de una hemiplejía contralateral y la parálisis de la mirada. La fuerza muscular fue periódicamente evaluada y si existían signos de mejoría de la fuerza se inyectaron 5 mg adicionales de propofol cada vez. Se tenía como objetivo mantener la fuerza muscular en 0-2/5. Posteriormente a la administración del propofol se realizó la evaluación siguiendo el protocolo del Colegio Médico de Georgia.⁶

De manera breve explicamos las pruebas cognitivas aisladas aplicadas de modo estandarizado. Las anotaciones y evaluaciones fueron realizadas por tres evaluadores neurólogos en ambos pacientes. La valoración del lenguaje incluyó: lenguaje expresivo y receptivo: denominación (se usó una lámina estandarizada en nuestro laboratorio –se le pide a la paciente que diga el nombre del objeto que se le presenta y el nombre de las partes que componen el objeto–), repetición



Figura 1. Realización del test de Wada para calcular reserva funcional de memoria. **A.** Angiografía normal. **B.** Hemiplejía derecha inyección de propofol en carótida izquierda. **C.** Test de nominación.

(de una oración), comprensión (láminas del Token test) y lectura (de palabras y una oración); en la evaluación de la memoria: la evocación libre (nombre de objetos) y elección múltiple (reconocimiento de objetos presentados por vía visual) para recuerdo. También se evaluaron reacciones emocionales (expresión facial, respuesta a la pregunta ¿cómo se sintió durante la prueba?), problemas de atención (se evaluó la atención al campo visual, la atención centrada en objetos y la atención centrada en el cuerpo del paciente), la praxia ideomotriz (se le presentaron láminas con objetos y se le pidió ¿cómo los usa usted?, haga como si estuviera usando el objeto mostrado y la praxia ideacional se evaluó pidiéndole al paciente que tomara un papel, lo doblara por la mitad y se lo devolviera a la doctora). La anosognosia se exploró mediante el reconocimiento por parte del paciente del lado hemipléjico.

COMPLICACIONES OBSERVADAS

El paciente #2, durante la primera cateterización, tuvo un vasoespasmo angiográfico asintomático, que cedió con la administración de nimodipino endovenoso, el test fue suspendido. Una semana después se repitió el test sin dificultad. Sólo se registraron los siguientes efectos adversos en ambos pacientes: dolor ocular, rubicundez facial, inyección conjuntival en cada lado inyectado. El paciente #2 refirió después de inyectar el lado derecho estar contento y se vio desinhibido. Las dosis totales, el tiempo de duración de los procedimientos y la diferencia en tiempo entre ambos lados pueden verse en la *tabla 1*.

DISCUSIÓN

El reporte muestra la primera realización de un test de Wada en nuestro país con protocolo para la evaluación de la reserva de la memoria.

El principio del test de Wada es la evaluación de las funciones cognitivas y comportamentales después de inactivar funcionalmente y de manera transitoria, un hemisferio cerebral mediante la aplicación intracarotídea de un anestésico de corta acción (amobarbital sódico o el propofol).

Como efecto se anestesia el hemisferio perfundido, quedando funcional el hemisferio contralateral, periodo durante el cual se aplican una serie de pruebas neuropsicológicas y se evalúa en qué medida pueden realizarse las tareas, sin la contribución de las regiones comprometidas del cerebro. Por lo anterior, el test de Wada es un modelo para evidenciar los efectos de la resección de estructuras mesio-temporales en la actividad cognitiva postoperatoria; pues de acuerdo a la teoría de la “reserva hipocampal”, la función de memoria declinará si la “reserva funcional” del hipocampo contralateral es insuficiente para soportar la memoria después de la cirugía. De igual manera, la hipótesis de la “adecuación funcional” sugiere que el decremento en la capacidad cognitiva postoperatoria es inversamente proporcional al rendimiento o funcionalidad del tejido que se resecará, en términos de la función neurocomportamental y la estructura.^{3,5-7}

Así, la reserva funcional es la que tiene hipocampo derecho, hipocampo del hemisferio no dominante, para funcionar en términos de capacidad para la codificación de memoria

Tabla 1. Resultados del test de Wada con propofol.

Pacientes	Paciente 2		Paciente 1	
	LI	ID	LI	ID
Lado de la inyección	LI	ID	LI	ID
Hora de la inyección	10:37 am	11:20 am	11:22	10:24
Hemisferio funcional	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo
Mg. Inyectados	25	20	25	15
Presencia hemiparesia	Sí	Sí	Sí	Sí
Parálisis mirada espontánea	Sí	Sí	Sí	Sí
Parálisis mirada orden	Sí	Sí	Sí	Sí
Lenguaje expresivo	No comprende	Perseveraciones al contar secuencia normal	No comprende	Perseveraciones al contar secuencia normal
Lenguaje receptivo	No responde	2	No responde	2
Comprensión	No comprende	Normal	No comprende	Normal
Nominación	No nomina	4/8 (50%)	No nomina	7/8 (87,8%)
Repetición	No repite	Disartria ligera	No repite	Normal
Presencia disartria	No	Sí	No	Sí
Lectura	No lee	Solo el final de la frase	No lee	Correcta
Praxias	No hace nada	75%	No hace nada	75%
Minutos retorno fuerza	12 minutos	12	12 minutos	12
Minutos retorno lenguaje	9.55 minutos	9.34 minutos	12 minutos	12
Evocación libre	4/8 (50%)	0/8 (0%)	0/8 (0)	2/8 (25%)
Reconocimiento	7/8 (87,5%)	8/8 (100%)	1/8 (12,7%)	5/8 (66,5%)
Falsos positivos	0	5	0	1
Puntaje memoria corregido	87,5%	68,8%	12,7%	56,3%
Anosognosia motora	No	Sí	No	Sí
Anosognosia lenguaje	No	Sí	No	Sí
Cambios del afecto	No	No	No	No
Perseveraciones	No	Sí	No	Sí
Errores parafásicos	No	Sí	No	No
Déficit de atención	No	No	No	No
Tiempo procedimiento	9.55	9.40 min	12	11 min
Tiempo calculado por el paciente	No sabe	No sabe	No sabe	No sabe

verbal explícita y es evaluada mediante la evocación libre de palabras dichas durante la anestesia del hipocampo izquierdo (inyección de propofol en la carótida izquierda). Mientras que el concepto de adecuación funcional se refiere a la capacidad del hipocampo enfermo o lesionado, evaluado por IRM y neuropsicología, de mantener funciones inherentes a la memoria que éste normalmente procesa.⁵⁻⁷ Por ejemplo, un paciente con esclerosis del hipocampo izquierdo demostrado por IRM, muestra 75% de memoria verbal cuando se inyecta la carótida derecha, o sea, cuando se deja funcional el hipocampo izquierdo. Este paciente tiene una adecuación funcional de 75%. Basados en este marco conceptual es que se evaluamos el riesgo de la disminución de memoria después de una cirugía del lóbulo temporal izquierdo en nuestros pacientes.

En el paciente #1 la historia de crisis febriles, la existencia de un periodo de latencia largo, con inicio de las crisis temporales típicas a los 19 años, sugería la presencia de una epilepsia del lóbulo temporal mesial por esclerosis del hipocampo. Este diagnóstico fue corroborado por el estudio histológico.

En una epilepsia de tan larga data la posibilidad de que exista una reorganización de la memoria o un "desplazamiento" de esta hacia el hipocampo derecho es probable. Sin embargo, los resultados del estudio neuropsicológico en el que se mostraba una afectación de la memoria visual, sugerían una disfunción del hipocampo contralateral, por lo que se decidió realizar el test de Wada.

Los hallazgos de la dominancia del hemisferio derecho para memoria, véase que cuando el hipocampo funcional es el izquierdo (lado inyectado el derecho), el paciente no evoca ninguno de los objetos mostrados y sólo reconoce 12.7% de éstos. Sin embargo, observe que la reserva funcional contralateral de la memoria es de 25% (evoca dos de ocho objetos y reconoce seis de ocho (66.5%). Estos resultados sugerían que la resección del foco epileptogénico en el lóbulo temporal izquierdo no le implicaría riesgos cognoscitivos referentes a su memoria, y capacidad intelectual

En el paciente #2 el problema fundamental era el informe de una dismorfia del hipocampo bilateral, que al menos teóricamente, haría poco probable que se reorganizara al memoria en el hipocampo derecho, lo que motivó la realización del test. En este caso encontramos claros signos de dominancia del hemisferio derecho para memoria, no evocaba ninguno de los objetos mostrados con el hipocampo izquierdo funcional y sí 50% de los objetos, cuando el hipocampo derecho era funcional (lado inyectado el izquierdo). Además tenía 87.5% de la memoria de reconocimiento en el hipocampo derecho. Estos resultados sugerían que no existía riesgo cognitivo con la lobectomía temporal izquierda.

En ambos casos el test de Wada mostró una gran afectación del hipocampo izquierdo. Los pacientes no evocaron ninguno de los objetos mostrados cuando se inactivaba el hipocampo derecho, o sea, siendo el izquierdo el funcional. Este hallazgo es concordante con los estudios de de

electroencefalografía ictales, la zona lesional en la IRM, la lateralidad de las crisis evaluadas por la semiología y los hallazgos interictales del electroencefalograma. Así, este resultado sugiere que el test de Wada puede ayudar a evaluar la localización y lateralidad de la zona epileptógena. La no existencia de crisis después de seis meses de la cirugía indica que la zona epileptógena fue correctamente reseçada.

Las complicaciones descritas en el test de Wada ocurren en menos de 9% de los pacientes y muchas veces no son graves.^{7,8} Para el caso del propofol se han descrito reacciones en las que existe necrosis de la pared vascular de las arterias,^{7,8} complicaciones que no vimos en nuestros pacientes. Algunos autores familiarizados con esta técnica, pero que han empleado el amobarbital por muchos años, sugieren que puede presentarse quemosis y proptosis ocular con dolor intenso (comunicación personal). Nosotros sólo vimos irritación conjuntival y enrojecimiento facial, efecto que se explica por la activación de las vías colinérgicas. Quizá el empleo de hidrocortisona en nuestro protocolo previno esta complicación.

Aún después de más de 70 años de implementación del test de Wada éste se utiliza muy poco en el mundo y menos en Latinoamérica. Sin embargo, creemos que los grupos de cirugía de la epilepsia debieran contar con esta técnica para evaluar reserva funcional de la memoria en ciertos casos. La posibilidad de hacerlo con propofol disminuye los costos y lo hace asequible para muchos centros.

REFERENCIAS

1. Wada J. A new method for the determination of the side of cerebral speech dominance. A preliminary report on the intracarotid injection of sodium amytal in man. *Igaku to Seibutsugaku* 1949; 14: 221-2.
2. Wada J. Clinical experimental observations of carotid artery injections of sodium amytal. *Brain Cogn* 1997; 33: 11-3.
3. Milner B, Branch C, Rasmussen T. Study of short term memory after intracarotid injection of sodium amobarbital. *Trans Am Neurol Assoc* 1962; 87: 224-6.
4. Woermann FG, Jokeit H, Luerding R. Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 699-701.
5. Paolicchi JM. Is the Wada test still relevant? Yes. *Arch Neurol* 2008; 65: 838-40.
6. Loring DW, Meador KJ, Lee GP, King DW. MCG Wada Protocol. Amobarbital Effects and Lateralized Brain Function. 1992; p. 109-17.
7. Bazin J, Gabrillargues J, Dodain M. Propofol administered via the carotid artery to achieve a Wada test. *Can J Anaesthesiol* 1998; 45: 707-8.
8. Mikati MA, Naasan G, Tarabay H, Yamen SE, Baydoun A, Comair YG. Intracarotid propofol testing: A comparative study with amobarbital Epilepsy & Behavior 2009; 14: 503-7.