



Centro de Neurociencias de Cuba

Tesina del Diplomado en Neurociencias

Título: Estimulación Magnética Transcraneal en Salvas a frecuencia Theta en pacientes con Epilepsia Focal Fármacorresistente

Autora: Dra. Ana Margarita Valiente Linares

Tutora: DraC. Lilia María Morales Chacón
Doctor en Ciencias Médicas
Especialista de 2do grado en Neurofisiología Clínica,
Profesora e Investigadora Titular.

La Habana, 2018

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de las enfermedades neurológicas más frecuentes, la misma afecta a aproximadamente a 50 millones de personas en todo el mundo. Alrededor de un 30% de estos pacientes se mantienen teniendo crisis, aun cuando son tratados con fármacos antiepilépticos (FAE), esta condición es denominada epilepsia fármacorresistente la cual fue definida por la Liga contra la Epilepsia (por sus siglas en inglés ILAE) como la persistencia de crisis epilépticas después de haber utilizado al menos dos esquemas de tratamiento (en mono o politerapia) de fármacos antiepilépticos apropiados, bien tolerados y en dosis adecuadas. La incidencia de la epilepsia en países desarrollados es aproximadamente de 50 por cada 100 000 individuos al año, con mayores índices de incidencia en la infancia y los adultos mayores. En nuestro país tiene una prevalencia estimada del 2 al 6%.

La farmacorretractariedad constituye un verdadero reto para neurólogos y epileptólogos en general, así como un problema de salud no solo por las devastadoras consecuencias de la persistencia de las crisis, la manifestación de efectos adversos de la medicación, presencia de comorbilidades y trastornos neuropsicológicos sino también por el aislamiento social, desempleo y disminución de la calidad y expectativa de vida. Por tanto, los esfuerzos en mejorar las opciones terapéuticas deben tener como objetivo principal el control total de las crisis, sobre todo las crisis tónico-clónicas generalizadas. Los procedimientos diagnósticos y los tratamientos tanto medicamentosos como quirúrgicos no están exentos de riesgos.

El impacto de la epilepsia en la vida de los pacientes es una combinación de las consecuencias de las crisis, efectos sobre la vida social y/o consecuencias negativas sobre el estado psicológico de los mismos. Se estima que un 26% de la carga de trastornos neurológicos es causada por esta enfermedad, calculada por las discapacidades ajustadas a los años de vida. En el 2011 la carga global de la epilepsia en mujeres fue mayor que la de cáncer de mamas, y cuatro veces mayor que la carga de cáncer de próstata en hombres. Estos cálculos incluyen la muerte prematura y la pérdida de la calidad de vida debido a las

discapacidades, aunque no tiene en cuenta la estigmatización social ni la repercusión de la enfermedad en la familia.

En las últimas dos décadas el tratamiento de los pacientes con epilepsia ha evolucionado considerablemente. El desarrollo de FAEs nuevos y más seguros, y el uso cada vez más frecuente de la cirugía como opción terapéutica, representan los mayores avances en este campo. Sin embargo, a pesar de que existe más de 20 FAE y se han introducido más de 15 nuevos agentes de tercera generación desde 1990, no existe evidencia sólida que indique la mejoría de la eficacia de estos nuevos medicamentos, de hecho, se conoce que, si no ha existido respuesta ante el uso de dos FAE, el control con la asociación de un tercero puede ser menor que un 5%.

Las opciones terapéuticas de la EFR basadas en la neurestimulación tales como la Estimulación del Nervio Vago y la Estimulación Cerebral Profunda, así como la estimulación magnética transcraneal y la estimulación eléctrica con corriente directa entre otras han ganado gran atención en la comunidad científica en los últimos años. El principio que subyace a todas estas técnicas está basado en la idea de que la estimulación extrínseca de estructuras neurales puede reducir la hiperexcitabilidad cortical o interferir en las descargas de redes epileptogénicas. Sin embargo, la gran desventaja que presentan las dos primeras es precisamente que se necesita intervenir quirúrgicamente al paciente, con todos los riesgos que esto conlleva.

La Estimulación Magnética Transcraneal en Salvas a Frecuencia Theta presenta ventajas en comparación con otros métodos de estimulación en cuanto al tiempo de duración de las sesiones y la modulación de la actividad cerebral.

Problema: La Estimulación Cerebral no Invasiva (ECNI) se ha utilizado como alternativa terapéutica en pacientes con epilepsia focal fármacorresistente para mejorar el control de las crisis epilépticas, con resultados controversiales. La diversidad de protocolos de estimulación, así como la heterogeneidad de la muestra de pacientes estudiados puede estar contribuyendo de forma importante a la existencia de resultados divergentes.

Hipótesis: La aplicación de un protocolo terapéutico de Estimulación Magnética Transcraneal en Salvas a frecuencia Theta disminuye la frecuencia de crisis y produce cambios neurofuncionales en pacientes con Epilepsia Focal Fármacorresistente

Objetivo general:

- Evaluar el efecto clínico y neurofuncional de un protocolo terapéutico de Estimulación Magnética Transcraneal en Salvas a frecuencia Theta en pacientes con Epilepsia Focal Fármacorresistente.

Objetivos específicos:

- Evaluar el efecto electroclínico de un protocolo terapéutico de Estimulación Magnética Transcraneal en Salvas a frecuencia Theta en pacientes con Epilepsia Focal Fármacorresistente.
- Evaluar el efecto de un protocolo terapéutico de Estimulación Magnética Transcraneal en Salvas a frecuencia Theta sobre la conectividad funcional derivada del EEG y las características topológicas de la red en pacientes con Epilepsia Focal Fármacorresistente.
- Evaluar el efecto de un protocolo terapéutico de Estimulación Magnética Transcraneal en Salvas a frecuencia Theta sobre el metabolismo cerebral derivado de imágenes de Resonancia Magnética en pacientes con Epilepsia Focal Fármacorresistente.
- Evaluar la seguridad de la aplicación de un protocolo terapéutico de Estimulación Magnética Transcraneal en Salvas a frecuencia Theta en pacientes con Epilepsia Focal Fármacorresistente.

Aporte teórico y práctico:

El protocolo de estimulación que se utiliza en la presente investigación tiene ventajas en comparación con otros protocolos que se han utilizado, tales como menor duración de las sesiones de estimulación y mejor modulación de la actividad cerebral.

Novedad y actualidad:

La Estimulación Cerebral no Invasiva (ECNI) es una de las variantes terapéuticas que se ha venido utilizando en los últimas dos décadas como tratamiento coadyuvante en los pacientes que no resuelven con la terapia farmacológica y no son candidatos a cirugía. A pesar de las numerosas investigaciones que se han hecho, no hay consenso en cuanto a la utilidad de la ECNI en estos pacientes.

Basados en los resultados obtenidos en una investigación previa en el Centro Internacional de Restauración Neurológica, en el que se evaluó el efecto agudo de una sesión con cuatro protocolos diferentes de ECNI, se utilizará en la presente un protocolo de estimulación terapéutico utilizando Estimulación Magnética Transcraneal.

En nuestro país no existen estudios previos utilizando Estimulación Magnética Transcraneal en Salvas a frecuencia Theta en pacientes con Epilepsia.

DISEÑO METODOLÓGICO

Aspectos generales del estudio

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo, exploratorio de tipo experimental que tuvo lugar en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), durante el período comprendido desde noviembre del 2017 a junio del 2019.

Definición del universo y muestra

Universo: Constituido por la totalidad de pacientes con diagnóstico de EFR del lóbulo temporal y extratemporal del CIREN, del Instituto de Neurología y Neurocirugía y del Hospital Infantil Juan Manuel Márquez en el periodo comprendido entre noviembre del 2017 a abril del 2019

Población: No se utilizaron técnicas de muestreo por lo que se incluirán en la investigación todos los pacientes que cumplan los criterios de selección y que se vayan presentando en los servicios de los centros de atención médica antes expuesto.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con Epilepsia Focal que cumplieran con los criterios de fármacorresistencia identificados en la sede del proyecto
- Pacientes que dieran su consentimiento informado para participar en la investigación.

Criterios de exclusión

- Presencia de crisis no epilépticas
- Diagnóstico de Epilepsia Generalizada
- Infección intracraneal, lactancia, embarazo enfermedades neurodegenerativas.
- Presencia de implantes y/o prótesis metálicas en la cavidad craneana.

Variables independientes: edad, sexo, tipo de EFR, frecuencia de DEI, frecuencia de crisis epilépticas.

VARIABLES DEPENDIENTES: frecuencia de DEI, frecuencia de crisis epilépticas, efectos adversos.

Descripción de la sesión experimental:

Los pacientes fueron reclutados mediante inclusión continua según se vayan presentando en los servicios de atención donde recibieron un programa de evaluación integral protocolizado el cual comprende anamnesis, examen físico general y neurológico completo, estudio neuropsicológico, neurofisiológico, estudio de video-EEG e imagenológico por Resonancia Magnética Nuclear (RMN), lo cual fue analizado para definir el diagnóstico de Epilepsia Focal Fármacorresistente y estimar la zona epileptogénica.

Los pacientes fueron sometidos a 20 sesiones de Estimulación Magnética Transcraneal en Salvas a Frecuencia Theta, se dieron 2 sesiones diarias por 10 días, se utilizó como sitio de estimulación el correspondiente a la zona epileptogénica de cada paciente sobre el área del cuero cabelludo en la que se proyecta la zona epileptogénica, teniendo como referencia la localización de los electros según el Sistema 10/20 o 10/10 según corresponda. Se aplicaron dando 200 pulsos (50Hz), a una frecuencia de 5Hz con una intensidad de 80% del valor del umbral motor, resultando en un total de 1500 pulsos. Se utilizó un equipo (MagStim, UK) con una bobina refrigerada en forma de 8.

Consideraciones éticas

Para el desarrollo de esta investigación, se les explicó a cada paciente y acompañante los estudios y procedimientos a los que fueron sometidos, y los posibles efectos adversos. Se les dio a firmar el Consentimiento Informado previo al inicio de la investigación. (Anexo 1)

Recolección de los datos:

Electroencefalograma

Los registros electroencefalográficos se realizaron previo al inicio de las sesiones, inmediatamente después de concluida la intervención y un mes después de finalizado la terapia.

Los electroencefalogramas se realizaron de manera continua con una duración mínima de 30 minutos en estado funcional de vigilia con una frecuencia de muestreo de 200 Hz, utilizando el equipo MEDICID V Amplifier System Neuronic, Cuba, a partir de 19 electrodos activos de Ag-Cl sobre el cuero cabelludo: Fp1, Fp2, F7, F8, F3, F4, C3, C4, T5, T6, T3, T4, P3, P4, O1, O2, Fz, Cz, Pz, según el sistema internacional 10/20).

La referencia se ubicó entre Cz y Pz o en Oz en caso de que la localización de la zona epileptogénica fuera en la región frontal. El filtraje se realizó con un pasabandas de 0,5-30 Hz (12 dB/oct.). Se realizó el registro en estados de vigilia, ojos cerrados, ojos abiertos, maniobras de activación: Hiperventilación (1ra, 2da, 3ra ojos cerrados, 4ta ojos abiertos) y Fotoestimulación a frecuencias bajas, medias y altas. Se realizó un registro electroencefalográfico previo e inmediatamente después de cada intervención de estimulación

En cada caso se les indicó a los pacientes asistir a la consulta con el cuero cabelludo libre de grasa e impurezas (previo lavado del mismo), libre de gel, cremas o aceites que pudieran aumentar la resistencia de la piel al contacto con los electrodos. Se limpió la zona correspondiente a los electrodos con gel abrasivo y alcohol antes de realizar el registro, fijándose los mismos con pasta conductora. La impedancia se mantuvo por debajo de 5 KOhm.

Evaluación del registro EEG

La evaluación se realizó mediante el análisis visual de los registros electroencefalográficos pre y post intervención. Se consideró como actividad epileptiforme interictal a la presencia de paroxismos (puntas, polipuntas, punta-ondas, polipunta-ondas, ondas lentas angulares y ondas lentas de presentación paroxística). Para determinar la frecuencia de descarga de AEI se cuantificó el total de paroxismos y se dividió entre el tiempo total de registro en segundos.

Frecuencia de crisis

Previa a la intervención se le orientará a cada paciente y al familiar acompañante que lleve un diario de las crisis antes, durante y después de la intervención.

Efectos sobre el metabolismo cerebral

Se le realizó una Resonancia Magnética Cerebral (RMN) de 1.5 T Samsung y Espectroscopía antes y después de la intervención.

Efectos adversos

Durante las sesiones de estimulación se evaluó la presencia o no de efectos adversos mediante el intercambio constante con el paciente.

RESULTADOS

Hasta la fecha se han reclutado dos pacientes femeninas, una con diagnóstico de Epilepsia Focal del lóbulo Temporal y otra con Epilepsia Focal Extratemporal (lóbulo frontal). Se expondrán datos clínicos generales de ambos casos y los resultados parciales que se han podido obtener de acuerdo a los objetivos trazados en la presente investigación. En ninguno de los dos casos fue posible obtener la información referente a las espectroscopías por Resonancia Magnética.

Caso 1

Datos Clínicos

Paciente femenina de 57 años de edad, con antecedentes de epilepsia focal temporal por esclerosis hipocampal derecha constatado por imagen por Resonancia Magnética. Fue diagnosticada hace 25 años al presentar una crisis Tónico-clónica generalizada, actualmente presenta entre 6 y 10 crisis de ausencia al mes. Lleva tratamiento con Carbamazepina y Clonazepan.

Comportamiento de la Frecuencia de Descargas Epileptiformes Interictales antes y después de la estimulación

Solamente se realizaron los electroencefalogramas correspondientes al estadio previo al inicio de las sesiones de estimulación y una vez finalizado, se realizó el segundo registro electroencefalográfico. En el Gráfico No 1 se puede observar que hubo una disminución de la frecuencia de descargas epileptiformes una vez concluida las sesiones en casi un 60% teniendo como referencia la frecuencia inicial. El tercer registro no se realizó pues hubo una modificación en el tratamiento con Fármacos Antiepilepticos antes de cumplir el mes de haber recibido la terapia.

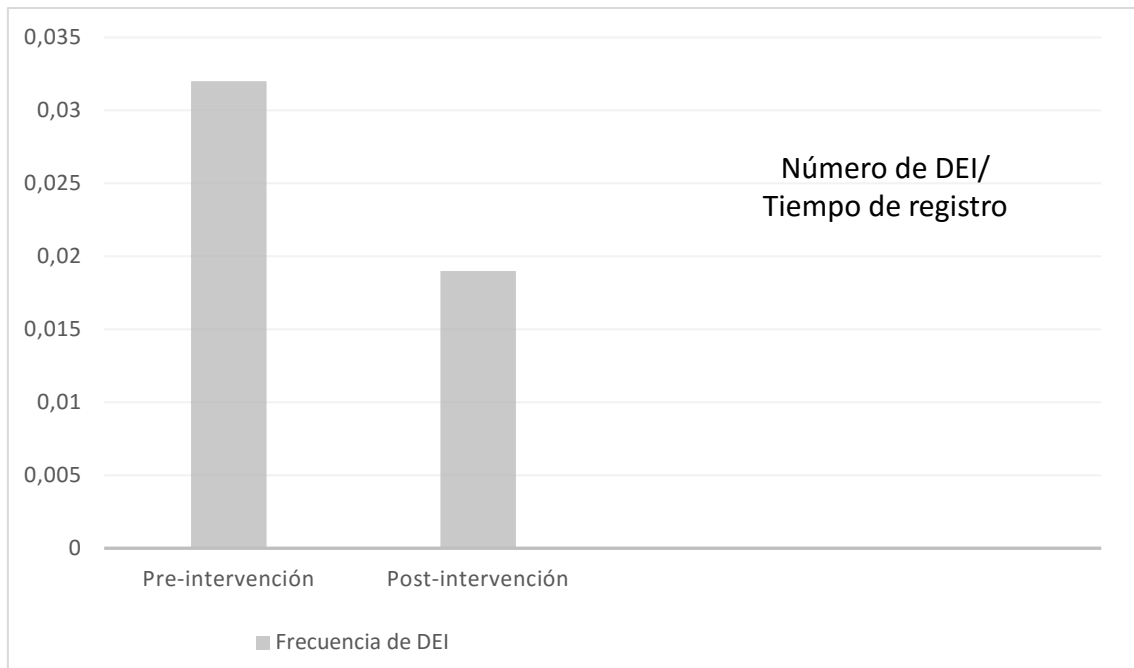


Gráfico No 1

Comportamiento de la frecuencia de crisis epilépticas antes y después de la estimulación

En cuanto a la frecuencia de crisis epilépticas, no hubo cambios significativos como se observa en el Grafico No 2. Téngase en cuenta que solo fue válido las crisis que tuvo durante las dos semanas que duro la intervención, y dos semanas posteriores a la misma, debido a los cambios en el tratamiento anteriormente expuesto.

Efectos Adversos

No se presentaron efectos adversos en ninguna de las sesiones de estimulación.

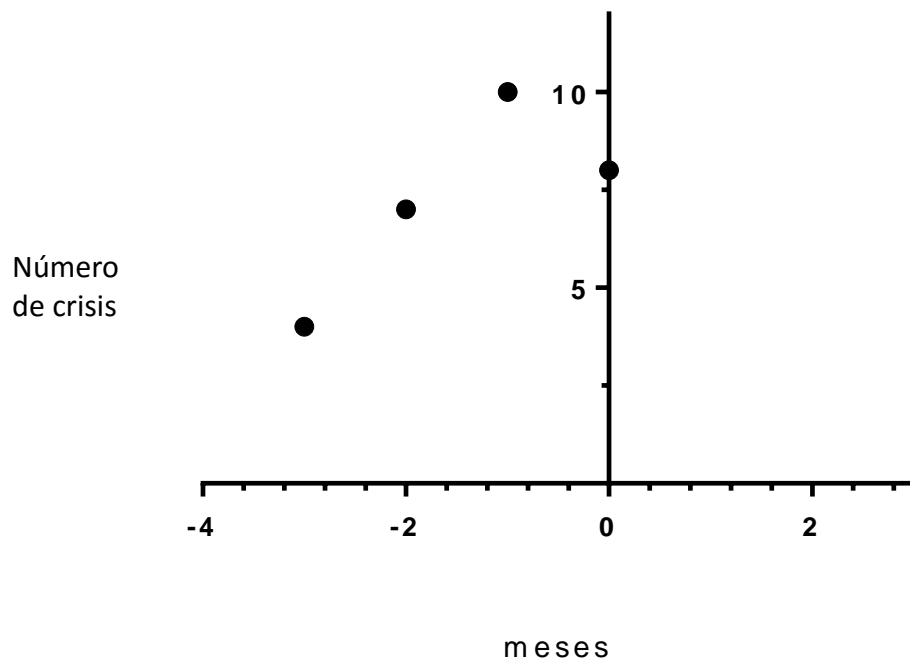


Gráfico No 2

Caso 2

Datos Clínicos

Paciente femenina de 16 años de edad, con antecedentes de epilepsia focal del lóbulo frontal, presentó la primera crisis a los 11 años, actualmente tiene alrededor de 10 crisis focales diarias, que se presentan en las noches y que ocurren con relajación de esfínter. Lleva tratamiento con Levetiracetam, Fenitoína y Clobazan.

Comportamiento de la Frecuencia de Descargas Epileptiformes Interictales antes y después de la estimulación

En el gráfico No 3 se muestra el comportamiento de la frecuencia de descargas epileptiformes interictales, hubo un aumento de un 142% teniendo como referencia la frecuencia de descarga del primer electro, y al mes de terminada las sesiones hubo una disminución en un 55.8% con respecto a la frecuencia inicial.

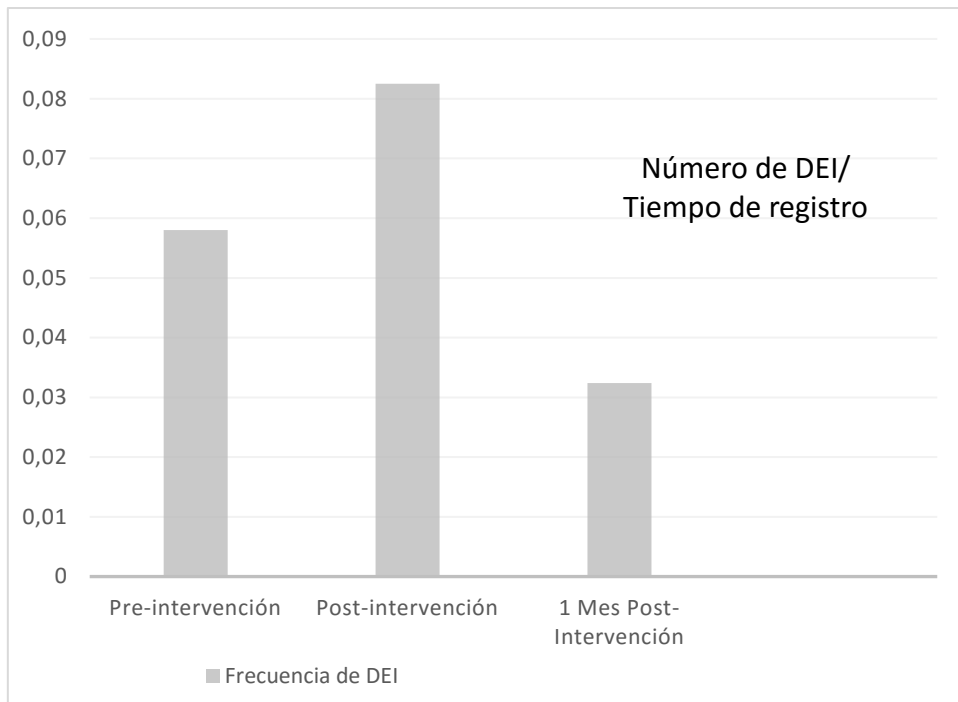


Gráfico No 3

Comportamiento de la frecuencia de crisis epilépticas antes y después de la estimulación

En cuanto a la frecuencia de las crisis epilépticas el Grafico No 4 muestra que recién terminando la intervención existe un aumento ligero hacia el final del mes tomando como referencia el inicio de las sesiones y que para el segundo mes existe una disminución de la frecuencia de crisis en más de un 50%.

Es importante señalar que desde el punto de vista cualitativo hubo cambios en la semiología ictal en cuanto a la duración de las crisis y dejaron de presentarse con relajación esfintereana después de iniciadas la terapia en la mayoría de las crisis que presenta la paciente.

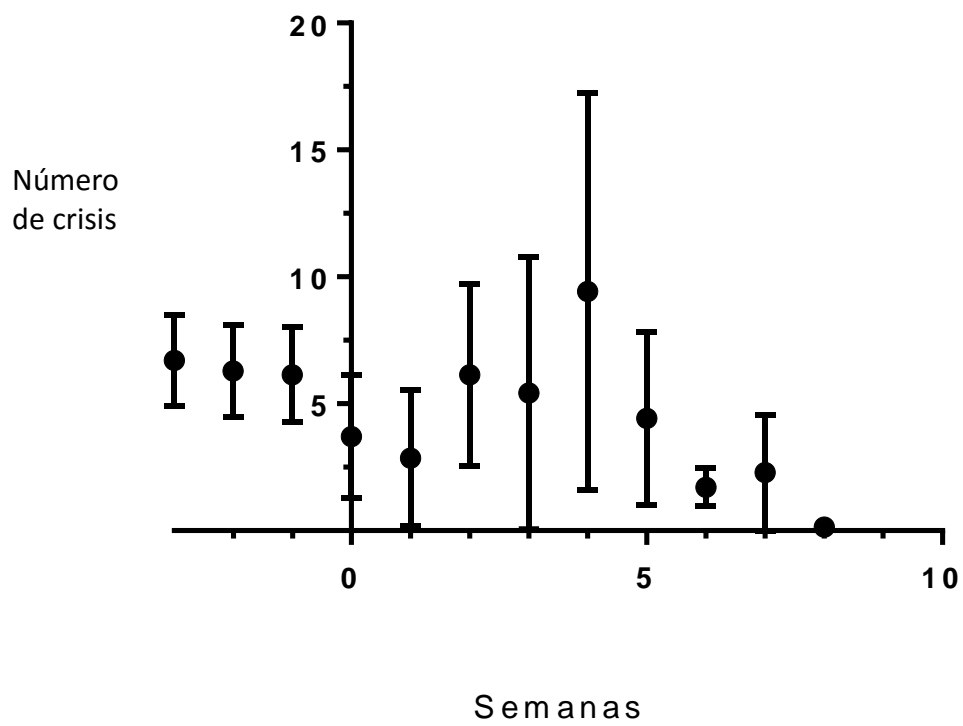


Gráfico No 4

Efectos Adversos

No se presentaron efectos adversos en ninguna de las sesiones de estimulación.

Conclusiones

- La estimulación magnética en salvas a frecuencia theta produce cambios electroclínicos en los pacientes con epilepsia focal fármacorresistente.
- El uso de la estimulación magnética en salvas a frecuencia theta en pacientes con epilepsia focal fármacorresistente es segura.

Recomendaciones

- Consideramos necesario aumentar el tamaño de la muestra

Bibliografía

Kwan P. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51 (6): p. 1069-1077.

McCagh J, Fisk JE, Baker GA. Epilepsy, psychosocial and cognitive functioning. *Epilepsy Res* 2009; 86:1-14.

Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy a review. *Epilepsy Res* 2009; 85: 31–45.

Gonzalez-Pal, S., Quintana, M.J., Roman Lopez, J.R., and Fernandez-Perez, J.E. The direct cost of epilepsy in Cuba. A study in outpatients. *Rev.Neurol*. 2005; 41 :379-381

Georgiadis I, Kapsalaki EZ, Fountas KN. Temporal lobe resective surgery for medically intractable epilepsy: a review of complications and side effects. *Epilepsy Res Treat* 2013:752195. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/752195> [E-pub ahead of print 2013 Oct 31].

Epilepsy Res Treat 2013:752195. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/752195> [E-pub ahead of print 2013 Oct 31].

Reynolds E. treating refractory epilepsy in adults. *BMJ* 2006 Mar 11; 332 (7541): 562-563

Daniel San-juan, León Morales-Quezada et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Epilepsy. *Brain Stimulation*. 2015 Mar, 1-10

Barker, A. T., Jalinous, R., and Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 325, 1106–1107. doi:10.1016/S0140-6736(85)92413-4

Nitsche MA, Paulus W. Noninvasive Brain Stimulation Protocols in the Treatment of Epilepsy: Current State and Perspectives. *NeuroTher*, 2009, Apr, Vol. 6, 244-250

Holtzheimer, P. E. et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2010; 27(10): 960-963.

Stefanie Desmyter^{1*}, Romain Duprat², Chris Baeken², Sara Van Aultreuve², Kurt Audenaert² and Kees van Heerin. Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation for Suicide Risk in Therapy-Resistant Depressed Patients: A Randomized, Sham-Controlled Trial *gen3*. *Frontiers in Human Neuroscience* | www.frontiersin.org 2 September 2016 | Volume 10 | Article 480

Duprat R, et al. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: a fast road to remission. *Journal of Affective Disorders* 2016(200): 6-14.

[Carrette](#) S et al. Continuous thetaburst stimulation for the treatment of refractory neocortical epilepsy. 12th_ National_Congress_ of_ the_ Belgian_ Society_ for_ Neuroscience. 2017

Anexos

Anexo 1

Consentimiento informado de participación en tratamiento con rTMS

El que suscribe, _____, he conocido que mi condición actual se debe a una Epilepsia fármaco-resistente y estoy de acuerdo en recibir tratamiento experimental fuera de protocolo(off-label) con Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva(rTMS). Así mismo estoy de acuerdo con que se me practiquen las investigaciones neurofisiológicas y clínicas que se requieran. Para obtener mi consentimiento he recibido una explicación amplia de mi médico, el (la) Dr(a): _____, quien me ha informado acerca de los :

- **Objetivos del tratamiento:** disminuir la frecuencia de crisis epilépticas
- **Tratamientos de referencia:** en la actualidad la rTMS se aplica internacionalmente en pacientes de países con un alto desarrollo científico, basada en similares principios que justifican el interés en esta nueva alternativa.
- **Riesgos e inconvenientes:** también se me ha informado que la rTMS pudiera tener algunos efectos adversos como cefalea, dolor cervical, náuseas y también convulsiones; que no necesariamente tienen que ocurrir, pero que de producirse el personal que me atiende y que trabaja en el ensayo está debidamente calificado para aplicarme las medidas y medicamentos previamente establecidos con el fin de evitar dichos efectos desagradables o hacer que éstos sean mínimos.
- **Confidencialidad referente a mi persona:** Se me explicó que la información referida a mi persona, aún cuando pueda ser auditada por otros investigadores, las autoridades hospitalarias competentes, las instituciones regulatorias estatales o quienes éstas designen, no se hará pública en ningún caso.
- **Derechos:**
 - En todo momento puedo preguntar por los pormenores del tratamiento y decidir libremente si continúo en el mismo o no.
 - llegado el caso el abandono del mismo en cualquier momento, no dañará mis relaciones con el hospital ni con el médico que me atiende ni se afectarán los cuidados posteriores que yo deba recibir.

He tenido tiempo e información suficiente para considerar mi aceptación, y lo hago dejando constancia por escrito en el presente consentimiento, a los |__|__| días del mes de _____ de |__|__|__|__|.

Firma del Paciente

Firma del médico de asistencia

En caso que el paciente no pueda firmar:

Nombre y firma del familiar (parentesco)