



Centro de Neurociencias de Cuba

TESINA

DIPLOMADO EN NEUROCIENCIAS

Título: Acoplamiento actividad eléctrica cerebral y perfusión cerebral ictal e interictal en pacientes con epilepsia focal farmacorresistente. Un estudio de redes neurales.

Autora: Bianka Bolaño Cabreja.

Residente de 4to año. Neurofisiología Clínica.

Tutora: Dra. C. Lilia Morales Chacón

Doctor en Ciencias Médicas.

Especialista de 2do grado en Neurofisiología Clínica,

Profesora e Investigadora Titular.

La Habana, 2018

INTRODUCCION

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más comunes en el mundo, la cual se caracteriza por la presencia de uno o varios trastornos neurológicos que dejan una predisposición en el cerebro para generar crisis epilépticas recurrentes, debido a descargas eléctricas excesivas de una población neuronal y, con frecuencia, acarrear irremediables consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales. Actualmente, 65 millones de personas en todo el mundo sufren Epilepsia, de ellos 5 millones viven en la región de las Américas. En Cuba, la prevalencia se estima entre 2 a 6% de la población y la proporción de epilepsia activa (continúan con crisis o necesitan tratamiento) entre 4 y 10 por 1000 personas ¹.

Los pacientes diagnosticados con esta enfermedad, son tratados con drogas antiepilépticas (DAE), y de ellos, un 20-30% continúan teniendo crisis. La epilepsia farmacorresistente consiste en la persistencia de las crisis a pesar del tratamiento médico adecuado, a dosis máximas toleradas (anexo 3). Esto incluye la falla de al menos tres DAE de primera línea, en un periodo de al menos 2 años. Ante el fracaso terapéutico, se debe valorar el uso de tratamientos no farmacológicos. ²

La cirugía de epilepsia ha ofrecido una opción terapéutica para el control de crisis a largo plazo en el 40-80% de los candidatos quirúrgicos, (60-80% en epilepsia del lóbulo temporal (ELT) y del 40-60% en epilepsia del lóbulo extratemporal (ExT)). El problema básico está, en definir oportunamente cuando una epilepsia es farmacorresistente al tratamiento con drogas, en prever el impacto sobre la calidad de vida después de realizada la intervención y en definir adecuadamente la zona epileptogénica (ZE), la cual se corresponde con la cantidad mínima de corteza que debe ser resecada (inactivada o completamente desconectada) para que el paciente logre permanecer sin crisis. ³

La base etiopatogénica de la epilepsia es aún desconocida, aunque se han descrito alteraciones morfológicas y funcionales que pueden explicar, en parte, la aparición de las crisis. Dentro de las alteraciones morfológicas destacan los tumores, displasias y la esclerosis del hipocampo por gliosis y pérdida neuronal que suele observarse en la epilepsia focal temporal. ^{3,4} En cuanto a las alteraciones funcionales, la más aceptada es la hiperexcitabilidad neuronal, secundaria a una disminución del número de receptores benzodiazepínicos, por una pérdida de

neuronas inhibitoras productoras de GABA, lo cual, se plantea, se asocia a un incremento del metabolismo y el flujo sanguíneo regional cerebral; y aunque las técnicas anatómicas de neuroimagen son las exploraciones que han demostrado un mayor rendimiento clínico, los cambios de la perfusión cerebral suelen predecir a los cambios estructurales, y pueden detectarse precozmente con la *Tomografía por emisión de fotón simple* (SPECT).⁴

El SPECT es una técnica de Medicina Nuclear que permite la obtención de imágenes tomográficas, gracias a un detector de radiación que obtiene múltiples imágenes planares desde diferentes orientaciones alrededor del cuerpo. A partir de estas múltiples imágenes, pueden obtenerse imágenes tomográficas que muestran cortes del cuerpo humano en los planos axial, coronal, sagital y oblicuo. La imagen funcional cerebral requiere radiotrazadores que atraviesen la barrera hematoencefálica, se distribuyan en el tejido cerebral de forma proporcional al flujo sanguíneo y que permanezcan fijados en el cerebro el tiempo suficiente para realizar la adquisición de los datos.⁵ En la actualidad, los servicios de Medicina Nuclear prefieren emplear trazadores marcados con tecnecio 99 metaestable (^{99m}Tc), dado que, por sus características físicas, disponibilidad, bajo costo y calidad de imagen es el isótopo radioactivo con mejores prestaciones para la obtención de imágenes gammagráficas.⁶

El SPECT cerebral de perfusión ha mostrado una gran utilidad para localizar la zona epileptogénica de los pacientes con Epilepsia farmacorresistentes. Sus hallazgos se complementan a los del vídeo-EEG, la neuropsicología y la RM, para la correcta localización de la zona epileptogénica antes de la cirugía. En función del momento en que se inyecta el trazador de perfusión, el SPECT de epilepsia muestra diferentes patrones de perfusión cerebral. Así pues, se habla de SPECT interictal cuando la inyección del trazador se realiza con el paciente en condiciones basales, en reposo y estando libre de crisis durante un periodo de tiempo superior a 24 horas.⁷ En las crisis parciales del lóbulo temporal, el SPECT interictal localiza la zona epileptogénica como una zona de hipoperfusión, por disminución del flujo sanguíneo regional cerebral. Su capacidad de detección es muy variable, ya que dependiendo del equipamiento disponible puede oscilar entre el 50 y el 70%.⁸

A diferencia del SPECT interictal, en el SPECT ictal la inyección del radiofármaco se lleva a cabo durante la crisis epiléptica y las imágenes gammagráficas pueden adquirirse hasta 2 horas después, de haberse solucionado la misma. La

comparación de la perfusión cerebral entre ambos SPECTs puede ayudar a localizar la zona epileptogénica con una sensibilidad diagnóstica superior al 90% de los pacientes. En estas condiciones, el SPECT cerebral muestra un aumento de captación del radiofármaco en la zona epileptogénica, como consecuencia de un aumento del flujo sanguíneo regional cerebral durante las crisis.⁹

Situación Problemática:

Investigaciones previas han demostrado el valor de las neuroimágenes de medicina nuclear, en combinación con otras fuentes de análisis basadas en información electrofisiológica (EEG/MEG) para mejorar la localización de la zona epileptogénica en las epilepsias focales farmacorresistentes sin lesiones, con un impacto significativamente positivo en la evolución quirúrgica¹⁰. Sin embargo, ¿en qué medida la actividad eléctrica cerebral es el resultado de los cambios en la perfusión cerebral, o cuál es la relación que existe entre estas dos variables?

Problema: ¿Existe relación entre los patrones de conectividad funcional derivados del EEG ictal e interictal y los cambios corticales y subcorticales en la perfusión cerebral detectados mediante la técnica de SPECT, en pacientes con Epilepsia Focal Farmacorresistente?

Hipótesis: Existe acoplamiento entre actividad eléctrica cerebral y perfusión cerebral ictal e interictal en pacientes con epilepsia focal farmacorresistente evidenciable a través de los patrones de conectividad funcional derivados del EEG y los cambios en la perfusión cerebral detectados mediante la técnica de SPECT.

Objetivo general:

1. Evaluar la relación entre los patrones de conectividad funcional y las propiedades topológicas de la red, derivados del EEG y la perfusión cerebral ictal e interictal en pacientes con Epilepsia Focal Farmacorresistente.

Objetivos específicos:

1. Describir los patrones de conectividad funcional y las propiedades topológicas de la red, derivados del EEG ictal e interictal, en pacientes con Epilepsia Focal Farmacorresistente.
2. Describir los patrones de conectividad funcional y las propiedades topológicas de la red, derivados de los cambios en la perfusión cerebral detectados mediante la técnica de SPECT, en pacientes con Epilepsia Focal Farmacorresistente.
3. Evaluar la relación entre la actividad eléctrica cerebral y la perfusión cerebral ictal e interictal en pacientes con epilepsia focal farmacorresistente, a través de los patrones de conectividad funcional derivados del EEG y los cambios en la perfusión cerebral detectables mediante la técnica de SPECT.

Aporte teórico y práctico:

Este estudio proveerá una mayor comprensión acerca de la relación actividad eléctrica cerebral y perfusión cerebral en particular en la Epilepsia Focal Farmacorresistente en el cerebro humano, a través del análisis del EEG ictal e interictal, el SPECT cerebral y la conectividad funcional como técnicas de alto valor diagnóstico. En particular la conectividad funcional es una metodología muy novedosa que puede ofrecernos una perspectiva más realista acerca del funcionamiento cerebral.

Novedad y actualidad:

Las neuroimágenes de medicina nuclear, en combinación con otras técnicas de análisis basadas en información electrofisiológica (EEG), así como el estudio de la conectividad funcional y las propiedades topológicas de la red, tienen un alto valor diagnóstico y pronóstico, además, contribuyen a una mejor precisión en la localización de la zona epileptogénica en las epilepsias focales farmacorresistentes sin lesiones, con un impacto significativamente positivo en la evolución postquirúrgica de estos pacientes.

DISEÑO METODOLÓGICO

Aspectos generales del estudio:

Se realizará un estudio descriptivo de corte transversal no experimental. La investigación se desarrollará en el Centro Internacional de Restauración Neurológica, CIREN, en La Habana, en el período comprendido entre los años 2018-19.

Universo:

Pacientes diagnosticados con Epilepsia Focal Farmacorresistente (EFFF) mediante los criterios de la ILAE, y evaluados según protocolo de evaluación prequirúrgica del Centro Internacional de Restauración Neurológica, CIREN, en La Habana, en el período comprendido entre los años 2016-19.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con EF evaluados según protocolo de la institución y que resultaran candidatos a cirugía receptiva según criterio consensuado.
2. Pacientes que cumplieran con los criterios de farmacorresistencia.
3. Pacientes que dieran su consentimiento informado (anexo1) para participar en la investigación.
4. Pacientes que se hayan realizado SPECT ictal e interictal útil.

Criterios de exclusión:

1. Enfermedades sistémicas graves que contraindicarán neurocirugía mayor.
2. Enfermedad progresiva del SNC.
3. Epilepsia idiopáticas generalizadas o parciales.
4. Crisis parciales simples o crisis nocturnas como único tipo de crisis.
5. Enfermedades psicóticas activas, no en remisión.
6. Presencia de implantes, prótesis metálicas y claustrofobia.

Se seleccionará una muestra de 20 pacientes con EFFF, divididos equitativamente de la siguiente manera: 10 pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) y 10 pacientes con Epilepsia del Lóbulo Frontal (ELF). Para la realización del presente estudio, se solicitó la evaluación y aprobación, a los Comités de Ética, así como al

Centro de Neurociencias de Cuba. El consentimiento informado será firmado por cada paciente para participar en la investigación, previo al comienzo del estudio.

Variables Independientes: edad, sexo, tipo de EFR, lateralidad, cantidad de FAE, evolución según escala de Engels modificada (anexo 2).

Variables Dependientes: Conectividad global, Longitud del camino, eficiencia local, eficiencia global, índice de clusterización para cada banda de frecuencia.

Aspectos Éticos: Para desarrollar esta investigación, las técnicas electrofisiológicas y de imágenes serán registradas previo consentimiento de los pacientes y familiares teniendo en cuenta la inocuidad de estos estudios; los resultados obtenidos en la investigación serán reportados mediante informes a cada paciente, siendo respetados y no divulgados sin previa autorización acorde a los principios de la ética médica, siguiendo las recomendaciones para la investigación en seres humanos definidas en la declaración de Helsinki.

Recolección de los datos:

Metodología para la Realización del SPECT Cerebral:

El procedimiento se realizó en la habitación de preparación de los pacientes.

Procedimiento:

- Se pesa al paciente para el cálculo de la dosis a administrar.
- Se le da a tomar una cápsula de perclorato de potasio con el objetivo de evitar que el ^{99m}Tc libre se acumule en las glándulas salivales, en los plexos coroideos y otras estructuras.
- El paciente debe tener previamente canalizada una vena, de no ser así, se procede a su canalización empleando un trocar. La canalización se realiza para evitar el efecto nociceptivo de la inyección sobre el flujo sanguíneo cerebral.
- Se procede a la administración del radiofármaco de forma rápida garantizando la condición de bolo. Para el estudio en estado interictal la administración se realizó con un tiempo mínimo después del último evento ictal de 24h. Para el Estudio en esta ictal la administración del se realizó bajo control V-EEG y la administración se realizó en el momento de la aparición de la actividad electrográfica ictal.

- El paciente continúa en reposo durante los 5 minutos posteriores a la inyección.
- Se acuesta al paciente en la camilla de la cámara en posición decúbito supino y se fija la cabeza utilizando una cinta adhesiva.
- Se comienza la adquisición de las imágenes 30 min. como mínimo después de la inyección, para garantizar el aclaramiento del Tc 99m en los vasos intra y extracerebrales.
- Se le solicita al paciente colaboración, en el sentido de no mover la cabeza durante la realización del estudio. Se le pide además que este relajado para su mejor confort durante la prueba.

Procedimiento para garantizar que el paciente este posicionado en el eje de rotación.

- Se coloca la cabeza del paciente paralela a los detectores de forma que las imágenes queden en el centro del campo de visión en vista lateral.
- Se ajusta el radio de rotación 1 (ROR), esto se logra acercando los detectores a la cabeza del paciente, lo idóneo es 14 cm sin que se obstruya el paso de los mismos por la camilla o los hombros del paciente. En caso de que no se puedan lograr 14 cm se fija el mínimo posible.
- Se procede a rotar los detectores en el sentido de las manecillas del reloj hasta llegar a una vista anterior, nuevamente se llevan las imágenes al centro del campo de visión.
- Se ajusta el ROR 2, se logra de la misma forma que en paso anterior.
- El sistema procede a evaluar los ROR 1 y 2, de estos escoge el ROR mayor para realizar la adquisición de las imágenes.
- Se comienza la adquisición de las imágenes.

Protocolo de adquisición:

- Sistema SPECT de doble cabezal: SMV DST XLi.
- Colimador: UHRFB.
- Ventana energética: 20%.
- Orbita: circular de 360 grados.

- Matriz de adquisición: 128x128 píxeles.
- Zoom: 0.88.
- # de conteos por proyección: 150 000.
- # de proyecciones: 128.
- Correcciones en la adquisición: uniformidad y centro de rotación.

Metodología de evaluación

El estudio en estado interictal se realizó utilizando los criterios definidos en el acápite de EEG interictal. El SPECT ictal se realizó bajo control V-EEG y la administración del fármaco se realizó en el momento de la aparición de la actividad electrográfica ictal.

Los hallazgos del análisis visual reportado por un especialista se categorizaron como:

- Temporales
- Extratemporales
- Difuso
- Normales

Se realizó un análisis semicuantitativo de las regiones de interés (ROIs) a saber región temporal inferomesial, región temporal latera, ganglios basales y cerebelo.

Para cada una de estas variables (ROIs) se creó una variable diferencia que estableció la diferencia entre los valores de flujo sanguíneo cerebral para ambos hemisferios y con estas se realizó un análisis discriminante. La definición de lateralidad se realizó utilizando como variable agrupadora la lateralización aportada por el V-EEG.

Registro y análisis del EEG

El EEG se realizará de manera continua con una duración mínima de 45 minutos, aunque esto dependerá del tipo de estudio a realizar (SPECT ictal o interictal), a una frecuencia de muestreo de 200 Hz, mediante 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 coloca entre Cz y Pz, debido a la atenuación de voltaje en regiones temporales cuando se usa en ambas orejas. El filtraje se realiza con un pasa-bandas de 0,5-30 Hz (12 dB/oct.).

A todos los pacientes se les indica asistir al estudio con el cuero cabelludo libre de grasa (previo lavado del mismo), sin aplicación de gel, cremas o aceites que pudieran aumentar la resistencia de la piel al contacto con los electrodos. Se limpia antes de registrar la zona correspondiente a los electrodos con gel abrasivo y alcohol, fijándose los mismos con pasta conductora. La impedancia se mantuvo por debajo de 5 KOhm.

Análisis de los datos:

Se analizará la conectividad funcional calculada a partir de la sincronización entre los electrodos, así como las propiedades de la red derivada de la misma a partir de los datos obtenidos del EEG registrado para la realización del SPECT interictal, así como para el SPECT ictal. Para la visualización de los casos se utilizará el Editor de EEG (Neuronic EEG VERSIÓN 6.3).

Matriz de sincronización: Se seleccionarán 45 segmentos libres de artefactos, entre ellos, el momento en que se inicia la crisis, el momento de la inyección, y el final de la crisis, se calculará la matriz de sincronización espacial (del inglés synchronization likelihood) entre los electrodos. Se determinará para todas las bandas de frecuencia Delta, Theta, Alfa, Beta, y Gamma. Para el análisis de las bandas de frecuencia se tomará los rangos:

Delta 1-4 Hz

Theta 4-7 Hz

Alfa 8-12 Hz

Beta 13-20 Hz

Gamma 30-35 Hz

Se realizará un análisis teórico (programación en MatLab R 2014a™), para todas las bandas de frecuencia. Se obtendrán las matrices de conectividad funcional derivada del EEG por banda de frecuencia definiendo como medida la fuerza de conectividad para todos los pacientes. Se seleccionarán las regiones de interés

(ROI) de la matriz dependiente de aquellos electrodos involucrados en la Zona Potencialmente Epileptogénica.

Para el análisis de las imágenes de SPECT ictal así como interictal se evaluarán variables de conectividad similares a las que se evaluarán en el EEG.

Para la cuantificación topológica de la teoría de grafos: los parámetros a evaluar serán:

- ✚ Longitud del camino: Numero de pasos entre todos los nodos de una red.
- ✚ Eficiencia local: Inversa de la longitud del camino entre los nodos vecinos conectados.
- ✚ Eficiencia global: Evalúa el viaje de la información entre todos los nodos de la red.
- ✚ Índice de Clusterización: Grado en que los nodos de una red tienden a agruparse entre ellos.

RESULTADO

Tabla 1. Co-registros de EEG-SPECT ictal e interictal realizados en 34 pacientes con Epilepsia Focal Farmacorresistente (EFFR).

PTE	EDAD	SEXO	INTERICT	ICTAL			CRISIS			DURAC. TOTAL
				1 INTENC	2 INTENC	3 INTENC	INICIO	INYECC	FINAL	
YGR	29	M	X	X			00.45.14	00.45.28	00.46.45	00.48.25
MMC	33	M	X	X			00.36.41	00.37.07	00.38.23	00.38.53
ETR	41	F	-	X			00.19.03	00.19.14	00.19.23	00.35.03
CCS	40	F	X	X			01.23.16	01.23.34	01.24.11	01.30.13
RCJ	32	M	-	X			00.36.21	00.36.30	00.36.56	00.48.04
MIR	5	F	X	-	X		00.48.46	00.48.52	00.48.56	00.52.02
RBC	18	M	X	X			01.38.44	01.38.54	01.39.43	01.40.57
RLC	37	M	X	X			01.36.03	01.36.12	01.38.55	01.47.50
ILL	37	F	X	-			-	-	-	03.11.33
MHG	30	F	X	-	-	-	-	-	-	01.45.14
YML	23	F	X	-			-	-	-	01.46.38
RRC	16	M	X	X			01.47.06	01.47.22	01.49.50	01.58.00
GGC	31	F	X	-			-	-	-	01.12.24
LGP	21	M	X	-	X		01.42.45	01.42.48	01.44.32	01.48.08
TMB	25	F	X	-	-		-	-	-	04.45.39
LSR	21	M	X	X			00.45.19	00.45.20	00.48.06	00.57.10
JMF	25	M	-	X			01.10.08	01.10.10	01.11.00	01.26.48
YLG	19	M	X	-	-		-	-	-	03.41.47
LAA	23	M	X	-			-	-	-	04.08.29
ABM	20	M	X	X			00.20.47	00.20.52	00.21.00	00.26.12
RTR	18	M	X	X			00.24.47	00.24.53	00.25.09	01.00.11
JBB	15	F	-	X			01.30.01	01.30.10	01.30.20	01.45.00
JLPP	29	M	X	-	-		-	-	-	03.40.22
LMP	23	F	X	X			02.12.41	02.12.53	02.13.10	02.17.48
YSG	41	F	X	-			-	-	-	02.14.06
RGS	17	M	X	X			00.36.51	00.37.11	00.37.16	00.56.18
ZLL	32	F	X	X			01.06.05	01.06.12	01.11.44	01.35.20
BST	23	F	X							
IGG	33	F	X	X			00.43.10	00.43.17	00.44.28	00.45.54
LFP	36	F	X	-	-		-	-	-	04.31.54
EHS	11	M	X	-	X		02.51.35	02.51.46	02.52.20	03.10.35
ZMP	42	F	X							
YYD	36	M	X							
LGG	25	F	X							

Observaciones: (-) = intentos fallidos; X= se logró el estudio; espacios en blanco= pendiente el SPECT ictal; F = femenino; M = masculino.

En esta tabla se muestran los pacientes que fueron evaluados mediante la técnica de SPECT con co-registro electroencefalográfico, con el diagnóstico de Epilepsia Focal Farmacorresistente. Un total de 34 pacientes, de los cuales, 17 son del sexo femenino (50 %) y 17 del sexo masculino (50%), con una media para la edad de 26, 7 y una desviación estándar (DE) de 14,3. De este grupo, en un total de 30 pacientes (88,2%) obtuvimos EEG interictal co-registrado con SPECT, de ellos, 4 (13,3%) aún no se realizan el segundo estudio (SPECT Ictal). Se logró realizar el SPECT Ictal en la primera intención a 17 pacientes (50%), y 3 (8,8%) en la segunda intención, para un total de 20 pacientes (58,8%) evaluados con SPECT-EEG ictal e interictal con un tiempo promedio transcurrido entre la inyección y el inicio ictal de aproximadamente 10 seg.

Evidencias crecientes sugieren la presencia de una hipoperfusión en la zona donde se deben iniciar las crisis epilépticas, o en la zona irritativa (área de la corteza donde se generan las descargas paroxísticas que aparecen en el EEG durante los períodos interictales) en el estado interictal; mientras que en el estado ictal, se ha encontrado un incremento en la perfusión cerebral. Cuando el tiempo de inyección es demorado, o sea, el isótopo radioactivo es administrado tiempo después del inicio ictal, puede suceder que la hiperperfusión no sea muy focalizada. Esto sucede comúnmente en los pacientes con Epilepsia Focal del Lóbulo Frontal, lo que no sería del todo inconcebible teniendo en cuenta la fisiopatología misma de las crisis que tienen su origen en esta región. La complejidad del estudio en este tipo de epilepsia es muy diferente a la del lóbulo temporal, las crisis son más breves, los patrones de propagación son mucho más rápidos y eso impide que en ocasiones se obtenga.

Lo planteado anteriormente, nos da una medida de que hay un enlace o un acoplamiento entre la actividad eléctrica cerebral y la perfusión cerebral, y que esto a su vez se encuentra relacionado con las zonas epileptogénicas o potencialmente epileptogénicas en los pacientes con Epilepsia. Por tanto, si tenemos la posibilidad de evaluar los patrones de conectividad derivada de estas dos fuentes de estudios neurofuncionales, tendremos, en primer lugar, una medida de lo que está sucediendo en la conectividad cerebral funcional en estos pacientes, en estos dos estados, y en segundo lugar, si los patrones de conectividad sobre las imágenes de SPECT nos permite encontrar una relación con la zona de inicio ictal, desde el punto de vista práctico podría tener una gran repercusión, pues sería otra

herramienta para la definición de la zona epileptogénica en los casos donde el EEG ictal y las neuroimágenes no aportan suficiente información.

Bibliografía consultada

1. OMS Epilepsia febrero de 2017. [Artículo en línea]. <
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>> [consulta: 5 dic 2017].
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed By the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). International League Against Epilepsy. Blackwell Publishing. Epilepsia 2005; 46(4):470-472.
3. Morales LM, Báez MM, Bender JE, González J, García ME, Lorigados L et al. Epilepsias farmacorresistentes. Su tratamiento en Cuba. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas, 2017. Capítulo 1, Lineamientos del capítulo cubano de la liga internacional contra la epilepsia;1-8.
4. Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess- Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: general principles Epileptic Disord 2006; 8 (Suppl. 2): S1-9.
5. Didelot A, Mauguiere F, Redoute J, Bouvard S, Lothe A, Reilhac A, et al. Voxel-Based Analysis of Asymmetry Index Maps Increases the Specificity of 18F-MPPF PET Abnormalities for Localizing the Epileptogenic Zone in Temporal Lobe Epilepsies. J Nucl Med 2010; 51:1732–1739
6. Didelot A, Mauguiere F, Redoute J, Bouvard S, Lothe A, Reilhac A, et al. Voxel-Based Analysis of Asymmetry Index Maps Increases the Specificity of 18F-MPPF PET Abnormalities for Localizing the Epileptogenic Zone in Temporal Lobe Epilepsies. J Nucl Med 2010; 51:1732–1739
7. Didelot A, Mauguiere F, Redoute J, Bouvard S, Lothe A, Reilhac A, et al. Voxel-Based Analysis of Asymmetry Index Maps Increases the Specificity of 18F-MPPF PET Abnormalities for Localizing the Epileptogenic Zone in Temporal Lobe Epilepsies. J Nucl Med 2010; 51:1732–1739
8. Didelot A, Mauguiere F, Redoute J, Bouvard S, Lothe A, Reilhac A, et al. Voxel-Based Analysis of Asymmetry Index Maps Increases the Specificity of 18F-MPPF PET Abnormalities for Localizing the Epileptogenic Zone in Temporal Lobe Epilepsies. J Nucl Med 2010; 51:1732–1739
9. Didelot A, Mauguiere F, Redoute J, Bouvard S, Lothe A, Reilhac A, et al. Voxel-Based Analysis of Asymmetry Index Maps Increases the Specificity of 18F-MPPF PET Abnormalities for Localizing the Epileptogenic Zone in Temporal Lobe Epilepsies. J Nucl Med 2010; 51:1732–1739

10. Didelot A, Mauguiere F, Redoute J, Bouvard S, Lothe A, Reilhac A, et al. Voxel-Based Analysis of Asymmetry Index Maps Increases the Specificity of 18F-MPPF PET Abnormalities for Localizing the Epileptogenic Zone in Temporal Lobe Epilepsies. *J Nucl Med* 2010; 51:1732–1739

ANEXOS

Anexo1.

Consentimiento informado.

El día....., yo....., con carné de identidad número.....Después de conocer que se realizará una investigación dirigida por la Dra. Yadira Romero Morales, que se titula: Conectividad estructural y funcional en pacientes con epilepsia focal farmacorresistente como predictor de evolucion postquirurgica, donde la participación de usted es importante, previa explicación de las características del proyecto, la metodología que se seguirá y que no precisa de ningún procedimiento que ponga en riesgo su salud, doy mi consentimiento para participar en la investigación.

El presente documento ha sido emitido en la sede del Centro Internacional de Restauración Neurológica, a los ____ días del mes de ____ del ____.

Paciente: _____

firma

Familiar: _____

nombre y apellidos

firma

Médico: _____

nombre y apellidos

firma

Anexo2.

Escala de Engel modificada.

Grupo I: Libre de crisis.

A-Completamente libre de crisis después de la cirugía.

B-Solo auras después de la cirugía.

C-Algunas crisis después de la cirugía, pero libre de ellas al menos por dos años.

D-Solo crisis a la supresión del medicamento.

Grupo II: Rara ocurrencia de crisis.

A-Inicialmente libre de crisis, pero raras ahora.

B-Raras crisis después de la cirugía.

C-Crisis ahora, pero raras al menos por dos años.

D-Solo crisis nocturnas.

Grupo III: Meritoria mejoría de las crisis.

A-Meritoria reducción de las crisis (más del 90%).

B-Prolongado intervalo sin crisis, pero menor de dos años.

Grupo IV: No mejoría de las crisis.

A-Significativa reducción de las crisis (entre el 50 y 90%).

B-Poco cambio aparente (reducción de menos del 50%).

C-Peor.

Se excluyen las crisis posquirúrgicas tempranas (primera semana).

Anexo 3.

Criterios de Fármaco-resistencia:

- Dos crisis parciales complejas mensuales como mínimo.
- Crisis durante 2 años como mínimo.
- Tratamiento a las dosis máximas toleradas por periodos de tiempo adecuados (5-10 veces la frecuencia intercrisis).
- Utilización de 2 fármacos antiepilépticos mayores como mínimo (Carbamazepina, Difenilhidantoína, Valproato, Fenobarbital, Primidona).
- Dos ciclos de monoterapia y uno de politerapia como mínimo.