



Centro de Neurociencias de Cuba

TESINA DE DIPLOMADO EN NEUROCIENCIAS

TÍTULO: IDENTIFICACION DE LA ZONA EPILEPTOGENICA MEDIANTE
CONECTIVIDAD ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL EN PACIENTES CON
EPILEPSIA FOCAL FARMACORRESISTENTE.

AUTOR: Dra. Yadira Romero Morales.

TUTOR: Dra. C. Lilia Morales Chacón
Doctor en Ciencias Médicas
Especialista de 2do grado en Neurofisiología Clínica,
Profesora e Investigadora Titular.

LA HABANA, 2018

Introducción

Ideas sobre la organización funcional del cerebro humano en términos de circuitos, más que de áreas especializadas, tienen una amplia tradición en neurociencia. Fue Santiago Ramón y Cajal quien concluyó que el cerebro estaba constituido por una red intrincada de conexiones y que la lesión de los axones llevaba a un intento de la restauración de las conexiones. De esta manera se podía intuir la importancia de la red y de estas conexiones en la dinámica del desarrollo fisiológico y cognitivo.

Es en este momento cuando se desarrollan las metodologías que darán soporte a los nuevos marcos conceptuales y, por tanto, a los análisis de los datos con técnicas que miden los mecanismos neurofisiológicos que sustentan los procesos en red.

Atendiendo a la naturaleza de las relaciones (estructurales o dinámicas) que se establecen entre las neuronas, existen tres tipos de conectividad que definen tres niveles de descripción de una red neuronal: conectividad anatómica, funcional y efectiva. La conectividad anatómica se refiere a las conexiones físicas (enlaces sinápticos) entre neuronas, mientras que dos neuronas están funcionalmente conectadas si existe una correlación estadística entre las actividades eléctricas de las dos que permita predecir la actividad de una en función de la otra, sin que necesariamente medie una relación causal. De ser posible establecer una relación causal entre las actividades de dos neuronas, se dice entonces que la conectividad es efectiva. Las conexiones físicas delimitarían los caminos por los que la actividad eléctrica podría fluir en un circuito, mientras que la conectividad efectiva indicaría los caminos por los que típicamente la actividad fluye. Por lo tanto, una estructura de red puede dar lugar a la observación de muchas redes funcionales. El análisis de la conectividad funcional estimada sobre ciertas escalas temporales podría proporcionar información sobre la estructura física neuronal subyacente. Sin embargo, la realidad es mucho más compleja y estudios recientes muestran que pueden existir correlaciones funcionales muy elevadas entre grupos neuronales sin una conexión física directa, demostrando que las propiedades

estructurales y funcionales de las redes neuronales son difíciles de desentrañar y serían necesarios nuevos enfoques para entender esta compleja interacción.

Los estudios de conectividad se han utilizado en la epilepsia para un mejor entendimiento de las redes, estableciendo que específicamente la Epilepsia Focal (EF), es un trastorno global de las redes. Se han determinado relaciones entre patrones de conectividad y variables clínicas como la duración, severidad y respuesta a la terapéutica de estos pacientes, lo que sugiere una reorganización en las redes como resultado de la recurrencia de las crisis o como un factor inherente de la predisposición del cerebro a desarrollar epilepsia.

Existen hallazgos en pacientes con EF que sugieren en general un incremento de la conectividad en la Zona Epileptogénica (ZE), acompañado de una disminución distal en las redes de manera global, con patrones cambiantes en dependencia de la condición del estudio: ictal o interictal. Donde la reducción en la conectividad global puede representar una consecuencia de la recurrencia de las crisis o un mecanismo adaptativo para su prevención.

Los estudios de conectividad en la EF también pretenden mejorar las estrategias para la localización de la ZE, predecir la evolución quirúrgica y el óptimo entendimiento de las implicaciones neurofisiológicas de esta enfermedad.

Para las futuras investigaciones es planteable entonces, que aplicar en las modalidades de estudio a utilizar, los mismos protocolos de análisis de conectividad bajo las mismas condiciones, resta las implicaciones propias de la metodología. Se sugiere además comparar diferentes técnicas de estudio, en los mismos pacientes, el mismo día, lo que disminuiría resultados discrepantes en la literatura y además permitiría determinar semejanzas y diferencias entre las medidas de conectividad descritas para cada técnica a utilizar.

En el caso de la Epilepsia Focal Farmacorresistente (EFFR) es importante evaluar a los pacientes luego de ser sometidos a cirugía y correlacionar la permanencia o no de crisis con los patrones de conectividad que se puedan describir tanto correspondientes a la ZE como globalmente. De ese modo, encontrar una relación

entre técnicas y métodos de estudio de la conectividad, que nos permita inferir la posible evolución quirúrgica, antes de someter al paciente a cirugía, nos aportaría una valiosa información y disminuiría el número de pacientes que luego de ser operados persisten con crisis.

Situación Problemática: A pesar de las evaluaciones multidisciplinarias para estimar la ZE en la EFR, luego de la cirugía, del 20% para la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) al 60% para la extratemporal (ExT) recurren con crisis, lo que evidencia la necesidad de nuevos métodos que identifiquen la ZE, y así lograr una mejor estrategia en el manejo de estos pacientes.

Problema: ¿Sería factible encontrar un valor numérico a partir de la relación entre patrones de conectividad, estructural derivada de la RMN y funcional del EEG, que permita conjuntamente con la evaluación prequirúrgica, una mejor identificación de la ZE en pacientes con EFR y estimar su posible evolución postquirúrgica?

Hipótesis: Existe relación cuantitativa entre los patrones de conectividad estructural derivado de la RMN y funcional del EEG que nos permita identificar la ZE de los pacientes con EFR, y predecir su evolución posquirúrgica.

Objetivo general: Identificar la relación entre los patrones de conectividad estructural y funcional y evolución clínica postoperatoria.

Objetivos específicos:

- Describir la conectividad estructural correspondiente a la ZE en pacientes con EFR operados y no operados.
- Describir la conectividad funcional correspondiente a la ZE en pacientes con EFR operados y no operados.
- Determinar la relación entre los patrones de conectividad estructural y funcional correspondientes a la ZE en pacientes con EFR operados y no operados.

Aporte teórico y práctico:

En este estudio nos planteamos aplicar diferentes métodos de conectividad, bajo los mismos protocolos en el mismo paciente. También con la relación entre diferentes tipos de conectividad, tanto en pacientes operados como en no operados, proponer otra herramienta que complemente otras técnicas que forman

parte de la evaluación prequirúrgica; así como un mejor acercamiento a la fisiopatología de esta enfermedad desde el punto de vista de las redes neurales.

Novedad y actualidad:

La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todo el mundo, caracterizada por la predisposición a generar crisis epilépticas con las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales que acarrea esta condición. En la actualidad, unos 50 millones de personas de todo el mundo padecen epilepsia, con una proporción de la población general que oscila entre 4 y 10 por 1000 personas (continúan con crisis o necesitan tratamiento) (continúan con crisis o necesitan tratamiento). En Cuba tiene una prevalencia estimada entre 2 a 6% de la población. Los pacientes recientemente diagnosticados son tratados con fármacos antiepilépticos (FAE), de ellos un 20-30% continúan teniendo crisis luego de usar varias combinaciones y esquemas de tratamiento elegidos adecuadamente. La epilepsia medicamente refractaria es un trastorno debilitante que constituye un reto para su control. La cirugía ha ofrecido una opción terapéutica para el control de crisis a largo de plazo.

Para una mejor comprensión de las redes en la EF se ha estudiado la conectividad cerebral, y aunque tradicionalmente fue considerada como un trastorno regional ya en la actualidad se ha demostrado como una alteración de redes neurales que va más allá de la ZE. Se han realizado registros simultáneos EEG- fMRI en la evaluación prequirúrgica y comparando con casos control, mediante el uso de análisis de conectividad funcional que fueron relacionados con la posterior evolución de estos luego de la cirugía. También se han realizado análisis de conectividad funcional mediante registros de SEEG demostrando que es posible predecir ZE y posible evolución quirúrgica. Al igual que fMRI e Imagen por tensor de difusión (DTI) en pacientes con EFR y comparando con casos control, que luego fueron sometidos a métodos de análisis de conectividad anatómica y funcional y posteriormente relacionados con la evolución quirúrgica de los pacientes epilépticos. La literatura no muestra resultados concluyentes, los que pudieran estar influenciados por la heterogeneidad de la propia enfermedad y por

la diversidad de FAE que toman estos pacientes y cuyo impacto en las redes cerebrales es desconocido. Además, existen marcadas diferencias entre las modalidades de estudios y los métodos de análisis de las investigaciones. En nuestro país no existen publicaciones donde se caracterice la EF desde el punto de vista de la conectividad, ni se les realice este tipo de análisis antes o después de operarse con el objetivo de poder relacionar los resultados con alguna escala clínica evolutiva.

Materiales y métodos

Contexto y clasificación el estudio.

Se realiza un estudio descriptivo de corte transversal y no experimental.

La investigación se desarrolla en el Centro Internacional de Restauración Neurológica, CIREN, en La Habana, en el período comprendido entre los años 2016-19.

Universo

Se contemplan en este momento del estudio 26 pacientes diagnosticados con EFR (Anexo 1) mediante los criterios de la ILAE, 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.

Población

Se trabaja con toda la población por lo cual no se utilizarán técnicas de muestreo.

Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios:

Criterios de inclusión.

1. Pacientes con EF evaluados según protocolo de la institución y que resultaran candidatos a cirugía resectiva según criterio consensuado.
2. Pacientes que cumplieran con los criterios de farmacoresistencia.
3. Pacientes que dieran su consentimiento informado para participar en la investigación.
4. Pacientes que se realicen RMN, DTI y EEG el mismo día, o lo más cercano posible.

Criterios de exclusión.

1. Enfermedades sistémicas graves que contraindicaran 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.

Datos demográficos de la muestra.

Del total de los pacientes con EFR 14 padecían ELT de ellos 7 no operados (50%) y 7 operados (50%). Los no operados con una media para la edad de 31,4 y una desviación estándar (DE) de 15,2, del sexo femenino 6 (85,7%) y 1 (14,2%) del sexo masculino, teniendo 6 una EFR del lado izquierdo (85,7%) y 1 (14,2%) del lado derecho todos bajo la acción de FAE, de ellos 2 (28,5%) tenían tratamiento con 1 FAE, 3 (42,8%) con 2 FAE y 2 (28,5%) con 3 FAE. Los operados con una media para la edad de 38,1 y una desviación estándar (DE) de 16,34, del sexo femenino 5 (71,4%) y 2 (28,5%) del sexo masculino, teniendo 3 una EFR del lado izquierdo (42,8%) y 4 (57,1%) del lado derecho, todos bajo la acción de FAE, de ellos 4 (57,1%) tenían tratamiento con 1 FAE, 1 (14,2%) con 2 FAE y 2 (28,5%) con 3 FAE. Todos con una evolución clínica completamente libre de crisis después de la cirugía.

De los pacientes con EFR 12 padecían ExT de ellos 6 no operados (50%) y 6 operados (50%). Los no operados con una media para la edad de 24,6 y una desviación estándar (DE) de 10,8, todos del sexo femenino 6 (100%), teniendo 2 una EFR del lado izquierdo (33,3%), 3 (50%) del lado derecho y 1 (16,6%) en línea media, todos bajo la acción de FAE, de ellos 1 (16,6%) tenían tratamiento con 1 FAE, 2 (33,3%) con 2 FAE y 3 (50%) con 3 FAE.

Los operados con una media para la edad de 23,3 y una desviación estándar (DE) de 3,2, del sexo femenino 2 (33,3%) y 4 (66,6%) del sexo masculino, teniendo todos una EFR (100%) del lado derecho y estando bajo la acción de FAE, de ellos 2 (33,3%) tenían tratamiento con 2 FAE y 4 (66,6%) con 3 FAE. Todos con una evolución clínica significativa reducción de las crisis (entre el 50 y 90%).

VARIABLES INDEPENDIENTES: edad, sexo, tipo de EFR, condición, lateralidad, cantidad de FAE y evolución según escala de Engels modificada (Anexo 2).

VARIABLES DEPENDIENTES: Longitud del camino, eficiencia local, eficiencia global e índice de clusterización para cada banda de frecuencia y área anatómica.

Aspectos éticos: Para desarrollar esta investigación, las técnicas electrofisiológicas fueron 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. El modelo de consentimiento informado se recoge en el Anexo 3.

Recolección de los datos:

Los registros de EEG y RMN-DTI se realizaron el mismo día, o lo más cercano posible.

El EEG se realizó de manera continua con una duración mínima de 45 minutos, en el estado funcional de vigilia ojos cerrados 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 colocó entre Cz y Pz, debido a la atenuación de voltaje en regiones temporales cuando se usa en ambas orejas. El filtraje se realizó con un pasa-bandas de 0,5-30 Hz (12 dB/oct.).

A todos los pacientes se les indicó asistir a la consulta con el cuero cabelludo libre de grasa e impurezas (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 limpió 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.

La adquisición de imágenes DTI se realizó en Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de 1.5 T Samsung, a partir de la imagen anatómica T1 o MPRAGE:

- Segmentación en materia gris, materia blanca, líquido cefalorraquídeo.
- Obtención de la máscara.
- Se utiliza dicha segmentación y máscara para obtener un atlas individual por caso a partir del atlas original seleccionado para el estudio y se lleva al espacio de la difusión.

Con la serie de DTI se estima una imagen que es el tensor de difusión y a partir de este se calculan mapas: anisotropía fraccional (AF), difusividad media (DM) y coeficiente de difusión aparente (CDA).

Para estudiar la conectividad anatómica se recogieron DTI y se aplicó el método de tractografía determinista (streamline DTI tractography) del inglés usando el algoritmo “fiber assignment by continuous tracking” (FACT, Mori et al., 1999)

A partir de la imagen de difusión: se corrige la corriente Eddy y en dependencia del número de direcciones (64) se seleccionó método de difusión y se obtuvo la función ODF.

Análisis de los datos:

Se analizó la conectividad funcional a partir de la probabilidad de sincronización (PS) (del inglés synchronization likelihood) entre los electrodos. Considerando 2 señales de EEG provenientes de diferentes electrodos localizados sobre el cuero cabelludo como 2 simultáneas series de tiempo de registro E1 y E2, denota por tanto cuan bien sincronizados o no están E1 y E2. Algunos ejemplos de su uso en

señales de EEG pueden encontrarse en Pijnenburg et al., 2004 así como en De Bruin et al., 2006.

Se seleccionaron hasta 15 segmentos libres de artefactos, donde se determinó la PS para todas las bandas de frecuencia Delta, Theta, Alfa y Beta.

Para el análisis de las bandas de frecuencia se toman los rangos:

- Delta 1-4 Hz
- Theta 4-7 Hz
- Alfa 8-12 Hz
- Beta 13-20 Hz

Se realizó un análisis teórico (programación en MatLab R 2014a™), para todas las bandas de frecuencia, obteniéndose las matrices de conectividad funcional para todos los pacientes.

Para este análisis es primordial determinar la ZE y las cinco áreas que la conforman:

Zona de déficit funcional: abarca el área de la corteza o áreas que exhiben disfunción focal no epiléptica, o sea es la responsable del déficit neurológico determinado por la zona epileptogénica.

Zona de inicio ictal: área de la corteza donde se inician las crisis epilépticas.

Zona irritativa: área de la corteza donde se generan las descargas paroxísticas que aparecen en el EEG durante los períodos interictales (entre crisis).

Zona lesional: región donde asientan las alteraciones estructurales.

Zona sintomatogénica: área del cerebro donde se originan los síntomas y signos que se aprecian en los 10 primeros segundos de la crisis.⁷

La definición de ZE parece proporcionar una información objetiva, pero existe evidencia de que es un concepto dinámico que cambia continuamente en el tiempo; puede contraerse, desaparecer o extenderse progresivamente. En la

presente investigación tomamos en cuenta la zona de inicio ictal y áreas adyacentes relacionadas dentro de la zona irritativa y la llamamos zona potencialmente epileptogénica (ZPE). (Anexo 4)

Se seleccionaron las regiones de interés (ROI) de la matriz dependiente de aquellos electrodos involucrados en la ZPE.

Se analizó la conectividad estructural calculada a partir del análisis teórico (programación en MatLab R 2014a TM), utilizando un método basado en teoría de grafo para la obtención de la matriz de conectividad propuesto por Iturria y cols 2007, 2008 y 2011.

Se definieron tres medidas de conectividad entre estructuras: Fuerza de Conexión Anatómica (ACS), Densidad de Conexión Anatómica (ACD) y Probabilidad de Conexión Anatómica (ACP). Se seleccionaron las ROI de la matriz dependiente de aquella área anatómica involucrada en la ZPE.

Para la cuantificación topológica de la teoría de grafos: los parámetros que se evaluaron fueron:

Longitud del camino. Número 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.

Análisis estadístico:

Se utilizó el programa Statistica 10 Copyright StatSoft.Inc. 1984-2011 en el procesamiento estadístico. Para establecer la posible relación entre las propiedades topológicas de la red fue usada la Correlación de Spearman entre ambos métodos de conectividad explorados. El valor de significación se estableció $p < 0.05$ en todos los casos.

Resultados

Hasta este momento de la investigación no hemos podido describir el comportamiento de las redes funcionales y estructurales, por lo que se ha decidido mostrar la posible relación entre la conectividad funcional derivada del EEG y la conectividad estructural por RMN, a partir de la teoría de grafo y sus parámetros estimados realizados a todos los grupos de pacientes.

Longitud del camino

En el grupo de pacientes temporales se evidencia cómo la relación entre ambos métodos de conectividad explorados, atendiendo al número de pasos entre todos los nodos de una red, cambia luego de la cirugía, comprobando que relaciones anteriormente negativas se invierten, aumentando su valor, tendencia que se evidencia aun cuando no se demuestra significación estadística.

Pretemporales

Postemporales

Variables	LCC ACD	LCC ACP	LCC ACS	Variables	LCC ACD	LCC ACP	LCC ACS
LCC Delta	-0,214286	-0,357143	-0,214286	LCC Delta	0,035714	0,178571	0,142857
LCC Theta	-0,607143	-0,571429	-0,857143	LCC Theta	0,000000	-0,071429	-0,535714
LCC Alfa	-0,785714	-0,892857	-0,750000	LCC Alfa	0,357143	0,464286	0,035714
LCC Beta	-0,035714	-0,107143	-0,250000	LCC Beta	0,892857	0,928571	0,535714

Eficiencia local

Se evidencia cómo la relación entre ambos métodos de conectividad explorados, atendiendo a cuán conectados están los nodos vecinos cambia luego de la cirugía, tendiendo las bandas lentas a disminuir sus valores contrariamente a lo que sucede para la banda alfa.

Pretemporales

Postemporales

Variables	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	Variables	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP
ELocal Delta	0,214286	0,321429	0,392857	0,321429	ELocal Delta	0,107143	-0,571429	-0,214286	0,321429
ELocal Theta	-0,285714	-0,321429	-0,214286	-0,392857	ELocal Theta	-0,821429	-0,535714	-0,500000	-0,535714
ELocal Alfa	-0,857143	-0,857143	-0,821429	-0,785714	ELocal Alfa	-0,535714	-0,142857	-0,678571	-0,428571

Eficiencia Global

La relación entre ambos métodos de conectividad explorados atendiendo al viaje de la información entre todos los nodos de la red cambia luego de la cirugía, comprobando que relaciones anteriormente positivas se invierten, tendencia que se evidencia aun cuando no se demuestra significación estadística.

Pretemporales

Postemporales

Variables	EGlobal ACD	EGlobal ACP	EGlobal ACS	Variables	EGlobal ACD	EGlobal ACP	EGlobal ACS
EGlobal Delta	0,321429	0,428571	0,142857	EGlobal Delta	0,035714	0,035714	0,178571
EGlobal Theta	0,642857	0,607143	0,607143	EGlobal Theta	-0,571429	-0,571429	-0,142857
EGlobal Alfa	0,785714	0,892857	0,678571	EGlobal Alfa	-0,571429	-0,571429	-0,321429
EGlobal Beta	0,214286	0,142857	0,357143	EGlobal Beta	-0,928571	-0,928571	-0,500000

Índice de clusterización

Entre ambos métodos de conectividad explorados en cuanto al grado en que los nodos de una red tienden a agruparse entre ellos, cambia luego de la cirugía, comprobando que estas relaciones tienden a disminuir, tendencia que se evidencia aun cuando no se demuestra significación estadística.

Pretemporales

Variables	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP
Cluster Delta	0,321429	0,535714	0,357143	0,357143	0,357143	0,142857	0,357143	0,500000	0,357143	0,357143
Cluster Theta	0,321429	0,714286	0,428571	0,428571	0,428571	0,357143	0,428571	0,464286	0,428571	0,428571
Cluster Alfa	-0,678571	-0,392857	-0,357143	-0,357143	-0,357143	-0,214286	-0,357143	-0,642857	-0,357143	-0,357143
Cluster Beta	0,142857	0,285714	0,035714	0,035714	0,035714	-0,071429	0,035714	0,214286	0,035714	0,035714

Postemporales

Variables	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP
Cluster Delta	0,035714	-0,392857	-0,178571	0,392857	-0,107143	0,035714	-0,071429	-0,071429	0,214286	-0,500000
Cluster Theta	-0,785714	-0,892857	-0,750000	-0,607143	-0,750000	-0,785714	-0,857143	-0,857143	-0,428571	-0,678571
Cluster Alfa	-0,857143	-0,464286	-0,750000	-0,857143	-0,607143	-0,857143	-0,714286	-0,607143	-0,750000	-0,321429
Cluster Beta	-0,821429	-0,821429	-0,750000	-0,642857	-0,750000	-0,821429	-0,857143	-0,785714	-0,464286	-0,607143

Longitud del camino

En el grupo de pacientes extratemporales se evidencia cómo la relación entre ambos métodos de conectividad explorados, atendiendo al número de pasos entre todos los nodos de una red, cambia luego de la cirugía, comprobando que existe un aumento en sus valores, lo que se evidencia aun cuando no se demuestra significación estadística.

Preextratemporales

Posextratemporales

Variables	LCC ACD	LCC ACP	LCC ACS	Variables	LCC ACD	LCC ACP	LCC ACS
LCC Delta	-0,028571	0,257143	-0,314286	LCC Delta	0,600000	0,714286	0,714286
LCC Theta	-0,542857	-0,428571	-0,485714	LCC Theta	0,771429	0,828571	0,657143
LCC Alfa	0,428571	0,257143	0,028571	LCC Alfa	0,771429	0,657143	0,657143
LCC Beta	-0,428571	-0,371429	-0,600000	LCC Beta	0,600000	0,657143	0,828571

Eficiencia local

Se evidencia cómo la relación entre ambos métodos de conectividad explorados, atendiendo a cuán conectados están los nodos vecinos, cambia luego de la cirugía, tendiendo a disminuir sus valores para todas las bandas de frecuencia.

Preextratemporales

Variables	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP
ELocal Delta	-0,428571	0,371429	-0,200000	0,257143	0,371429	0,314286	-0,200000	-0,542857	-0,314286	0,542857
ELocal Theta	0,028571	-0,657143	-0,428571	-0,600000	-0,657143	-0,257143	-0,428571	-0,085714	0,257143	-0,257143
ELocal Alfa	0,371429	0,428571	0,428571	0,371429	0,428571	-0,142857	0,428571	0,542857	0,600000	0,142857
ELocal Beta	0,314286	-0,657143	-0,257143	-0,485714	-0,657143	-0,142857	-0,257143	0,200000	-0,257143	-0,542857

Posextratemporales

Variables	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP	ELocal ACP
ELocal Delta	-0,028571	0,142857	0,257143	-0,200000	-0,200000	0,028571	-0,428571	-0,428571	-0,485714	-0,885714
ELocal Theta	0,485714	-0,142857	0,485714	-0,828571	0,257143	0,200000	-0,028571	0,085714	-0,142857	-0,200000
ELocal Alfa	-0,371429	-0,828571	-0,200000	-0,657143	-0,257143	-0,485714	0,142857	-0,257143	-0,485714	0,142857
ELocal Beta	-0,085714	-0,885714	-0,085714	-0,828571	-0,085714	-0,257143	0,428571	0,085714	-0,142857	0,485714

Eficiencia Global

La relación entre ambos métodos de conectividad explorados atendiendo al viaje de la información entre todos los nodos de la red cambia luego de la cirugía, comprobando que relaciones anteriormente positivas se invierten, tendiendo a disminuir sus valores para todas las bandas de frecuencia, aun cuando no se demuestra significación estadística.

Preextratemporales

Posextratemporales

Variables	EGlobal ACD	EGlobal ACP	EGlobal ACS	Variables	EGlobal ACD	EGlobal ACP	EGlobal ACS
EGlobal Delta	-0,085714	-0,314286	0,028571	EGlobal Delta	-0,771429	-0,771429	-0,428571
EGlobal Theta	0,542857	0,314286	0,485714	EGlobal Theta	-0,542857	-0,542857	-0,142857
EGlobal Alfa	-0,314286	-0,142857	-0,142857	EGlobal Alfa	-0,828571	-0,828571	-0,600000
EGlobal Beta	0,314286	0,428571	0,428571	EGlobal Beta	-0,600000	-0,600000	-0,542857

Índice de clusterización

Entre ambos métodos de conectividad explorados en cuanto al grado en que los nodos de una red tienden a agruparse entre ellos, cambia luego de la cirugía, comprobando que estas relaciones tienden a disminuir, tendencia que se evidencia aun cuando no se demuestra significación estadística.

Preextratemporales

Variables	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP
Cluster Delta	-0,771429	-0,085714	-0,371429	-0,542857	-0,771429	-0,257143	0,028571	-0,542857	-0,200000	-0,200000
Cluster Theta	0,600000	0,142857	0,771429	0,142857	0,600000	0,085714	-0,257143	0,142857	-0,085714	-0,085714
Cluster Alfa	0,542857	0,600000	0,257143	0,771429	0,542857	0,714286	0,542857	0,771429	0,714286	0,714286
Cluster Beta	-0,028571	-0,085714	-0,371429	-0,142857	-0,028571	0,142857	-0,485714	-0,142857	-0,314286	-0,314286

Posextratemporales

Variables	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP	Cluster ACP
Cluster Delta	-0,085714	-0,028571	0,085714	-0,542857	-0,657143	-0,085714	-0,542857	-0,485714	-0,771429	-0,600000
Cluster Theta	-0,257143	-0,028571	-0,257143	-0,314286	-0,657143	-0,428571	-0,771429	-0,771429	-0,542857	-0,828571
Cluster Alfa	-0,771429	-0,371429	-0,657143	0,142857	-0,485714	-0,942857	-0,828571	-0,600000	-0,085714	-0,942857
Cluster Beta	-0,771429	-0,657143	-0,771429	0,142857	-0,371429	-0,942857	-0,600000	-0,257143	0,371429	-0,714286

Estos resultados no muestran significación estadística en gran parte de los parámetros estudiados, no obstante se aprecia un comportamiento muy similar en todo el universo en estudio. En los pacientes temporales sucede lo que en los extratemporales para todas las variables topológicas exploradas, solo no coincide en el caso de la eficiencia local, propiedad topológica de la red relacionada específicamente a cuán conectados están los nodos vecinos seleccionados; probablemente un indicio del porqué de la diferente evolución clínica que se comprueba entre estos grupos de pacientes, y dejando evidencia de cuanto la cirugía de epilepsia proporciona un cambio para todas las variables estudiadas.

Al encontrar el mismo patrón de comportamiento para estas variables, creemos que es plausible plantear que existe relación y dependencia entre la conectividad estructural y funcional para bandas de frecuencia y estructuras relacionadas con la ZPE.

Conclusiones

La relación entre las propiedades topológicas de la red, tanto de la conectividad estructural como funcional, dependientes de la ZPE, evidencia el impacto de la cirugía de epilepsia para los pacientes operados tanto temporales como extratemporales.

Recomendaciones

- Para futuras investigaciones creemos sería necesario ampliar el universo del estudio.
- Poder constatar el comportamiento de las variables exploradas en los mismos pacientes, antes y después de operarse, y evolución clínica de los mismos.
- Contar de un grupo control para identificar el comportamiento de la conectividad funcional derivada del EEG y estructural de RMN.
- Identificar el papel de los FAE.
- Lograr un mejor entendimiento de las implicaciones neurofisiológicas de esta devastadora enfermedad.

Bibliografía consultada

OMS Epilepsia febrero de 2017. [Artículo en línea]. <
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>> [consulta: 5 dic 2017].

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.

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.

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 2, Evaluación clínica pre-y postquirúrgica;9-20.

Krucoff MO, Chan AY, Harward SC, Rahimpour S, Rolston JD, Muh C, et al. Rates and predictors of success and failure in repeat epilepsy surgery: A meta-analysis and systematic review. Epilepsia. 2017 Nov; **58**(11):1993-2003. doi:10.1111/epi.13920

Luo C, Qiu C, Guo Z, et al. Disrupted functional brain connectivity in partial epilepsy: a resting-state fMRI study. PLoS ONE 2011;7:e28196

Hughlings-Jackson J. Notes on the physiology and pathology of the nervous system. Med Times Gazette 1868;696:177–179.

Jiruska P, de Curtis M, Jefferys JG, et al. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses. J Physiol 2013; 591:787–797.

Engel J Jr, Thompson PM, Stern JM, et al. Connectomics and epilepsy. Curr Opin Neurol 2013; 26:186–194.

Pittau F, Megevand P, Sheybani L, et al. Mapping epileptic activity: sources or networks for the clinicians? *Front Neurol* 2014; 5:218.

Negishi M, Martuzzi R, Novotny EJ, Spencer DD, Constable T. Functional MRI connectivity as a predictor of the surgical outcome of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52(9): 1733–1740.

Wanga M, Wanga J, Zhoub J, Guanb Y, Zhaib F, Liub Ch, et al. Identification of the epileptogenic zone of temporal lobe epilepsy from stereo-electroencephalography signals: A phase transfer entropy and graph theory approach. *NeuroImage: Clinical* 2017; 16 184–195 doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.022

Morgan VL, Englot DJ, Rogers BP, Landman BA, Cakir A, Abou-Khalil BW, et al. Magnetic resonance imaging connectivity for the prediction of seizure outcome in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58(7):1251–1260

Englot D, Konrad PE, Morgan VL. Regional and global connectivity disturbances in focal epilepsy, related neurocognitive sequelae, and potential mechanistic underpinnings. *Epilepsia* 2016;57(10):1546–1557

Anexos

Anexo 1

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, Difenilhidantoina, Valproato, Fenobarbital, Primidona).
- Dos ciclos de monoterapia y uno de politerapia como mínimo.

Anexo 2

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

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

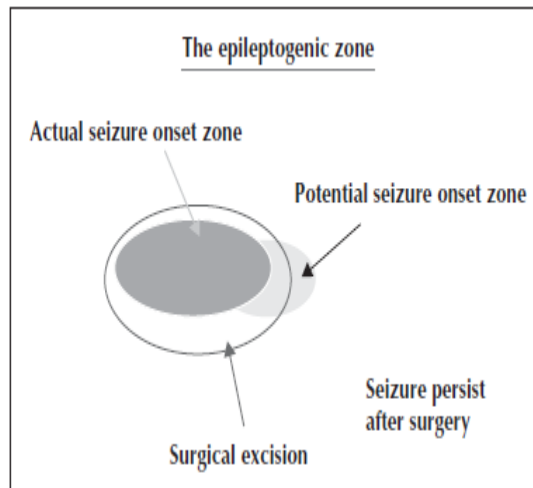
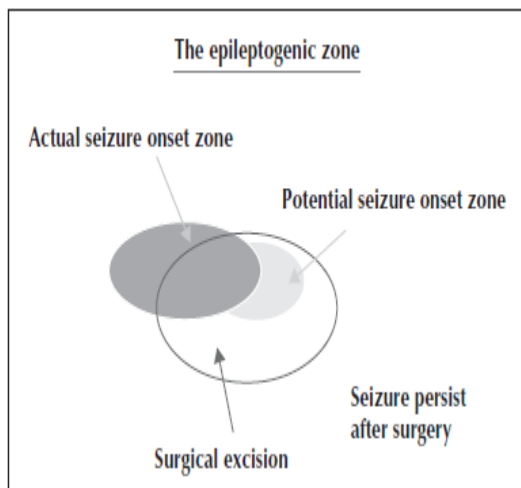
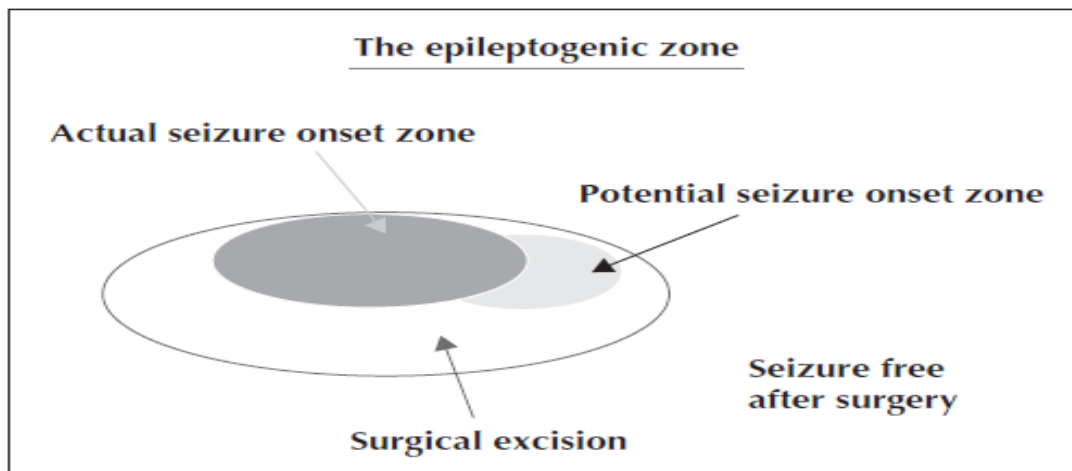
_____ firma

Médico: _____

nombre y apellidos

_____ firma

Anexo 4



Figuras tomadas de Hans O. Lüders, Imad Najm, Dileep Nair, Peter Widdess- Walsh, William Bingman. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord* 2006; 8 (Suppl. 2): S1-9

Tabla 1

Tipo de EFFR/ Condición	ELT no operados (7)	ELT operados (7)	ExT no operados (6)	ExT operados (6)	Total (26)
Edad	31,4+-15,2	38,1+-16,3	24,6+-10,8	23,3+-3,2	29,8+-13,4
Sexo/Femenino	6	5	6	2	19
Sexo/Masculino	1	2	-	4	7
Lateralidad/Izquierda	6	3	2	-	11
Lateralidad/Derecha	1	4	3	6	14
Línea media	-	-	1	-	1
Cantidad de FAE/1	2	4	1		7
FAE/2	3	1	2	2	8
FAE/3	2	2	3	4	11
Evolución clínica	-	IA	-	IVA	-