



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

**EFFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL
REPETITIVA SOBRE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL
DE BASE EN PACIENTES CON EPILEPSIA PARCIAL**

T E S I S

Para obtener el grado de
MAESTRA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)

Presenta
MARÍA LUISA GARCÍA GOMAR

Director de Tesis
DR. EFRAÍN SANTIAGO RODRÍGUEZ

Juriquilla, Querétaro, Agosto de 2009.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Neurobiología

Los miembros del Comité Tutorial certificamos que la tesis elaborada por: María Luisa García Gomar cuyo título es: "Efectos de la estimulación magnética transcraneal repetitiva sobre la actividad eléctrica cerebral de base en pacientes con epilepsia parcial" se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Firma

Presidente

Dr. Roberto Agustín Prado Alcalá _____

Secretario (Tutor)

Dr. Efraín Santiago Rodríguez _____

Vocal

Dra. Luisa Lilia Rocha Arrieta _____

Suplente

Dr. José Gerardo Rojas Piloni _____

Suplente

Dr. Ataúlfo Martínez Torres _____

Aprobado por el Comité Académico

Coordinador del Programa

RESUMEN

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) de baja frecuencia es una técnica no invasiva que disminuye la excitabilidad cortical. El objetivo de este estudio fue determinar sus efectos sobre la frecuencia de crisis, los eventos epileptiformes interictales (EEI) y el espectro de potencia del EEG en pacientes con epilepsia focal. Se realizó un estudio cruzado y con grupo placebo. Se aplicó EMTr a 0.5 Hz durante 5 sesiones sobre la zona irritativa en 8 pacientes. Se registró el número de crisis y se realizaron registros de EEG antes, durante los días 1, 3 y 5 y un mes después de la EMTr y del placebo. El número de crisis por semana previas a la EMTr fue 2.4 ± 2.2 , las cuales disminuyeron a 1.3 ± 0.9 (44%) durante y un mes después de la EMTr, éstas diferencias no fueron significativas ($p=0.94$). En la línea de base el número de EEI fue 3.25 ± 3.28 y aumentó a 4.89 ± 3.74 (50.4%) antes del día 5 de EMTr ($p=0.63$). En el análisis del espectro de potencia del EEG no se encontraron cambios significativos en la potencia absoluta (PA) de ninguna de las bandas de frecuencia ($p>0.05$) pero si un incremento en la potencia relativa (PR) delta en el día 5 de EMTr ($p=0.03$). En el análisis del grupo se concluye que la EMTr a 0.5 Hz no produce cambios significativos en la frecuencia de crisis, en los EEI o en la PA. Sin embargo en los pacientes con un promedio de edad de 25.8 años y una media de tiempo de evolución de la epilepsia de 11.2 años la EMTr disminuyó el número de crisis epilépticas.

SUMMARY

Low frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is a non invasive technique that is used to decrease cortical excitability. The aim of this study was to assess its effects in the seizure frequency, in the interictal epileptiform discharges (IEDs) and in the EEG power spectrum in a sample of epileptic patients. Eight patients underwent a sham-controlled crossover study on the clinical and EEG effects of low rTMS. We applied rTMS during 5 sessions; the stimulus frequency was 0.5 Hz. The coil was positioned over the irritative zone of each patient. We register seizure frequency, IED and power spectrum of EEG before, during days 1, 3, 5 and one month after rTMS and sham stimulation. Before rTMS the mean seizure frequency was 2.4 ± 2.2 , we found a seizure reduction to 1.3 ± 0.9 (44%) during and 1.3 ± 1.6 one month after rTMS, these differences were not significant ($p=0.94$). On the base-line the mean of IEDs by minute was 3.25 ± 3.28 , they increase to 4.89 ± 3.74 (50.4%) before day 5 of rTMS ($p=0.63$). We didn't found any significant changes in the Absolute Power (AP) of any of the frequency bands ($p>0.05$), but an increase in delta relative power on fifth day of rTMS ($p=0.03$). We conclude that, it was not possible to find any significant changes of 0.5 Hz rTMS in seizure frequency, in the IED frequency or in the AP. However in the patients with a mean age of 25.8 years and 11.2 years of epilepsy duration, rTMS decrease seizure frequency.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, el Dr. Efraín Santiago Rodríguez por su guía en mi formación en las Neurociencias, por su integridad como investigador y tutor, por su comprensión, apoyo y por enseñarme que no hay límites solamente los que nos ponemos nosotros mismos y que una buena investigación se hace en equipo.

A la Dra. Thalía Harmony por ser un ejemplo a seguir.

Al Dr. Roberto Prado por enseñarme que en la ciencia es bueno cuestionarse y ser objetivo, el saber ser de un buen científico.

Al Dr. Hugo Merchant por sus preguntas y comentarios en los tutorales, por enseñarme que es bueno saber de todo nivel de estudio en las neurociencias.

A mi jurado de examen de grado:

Dr. Roberto Prado

Dra. Luisa Rocha Arrieta

Dr. Gerardo Rojas Piloni

Dr. Ataúlfo Martínez,

Gracias por sus atenciones y por sus sugerencias que sin duda enriquecieron el proyecto.

A la Dra. Josefina Ricardo y Dra. Thalía Fernández por sus certeras observaciones y cuestionamientos al proyecto.

Al Dr. Manuel Salas por ser un hombre e investigador ejemplar, un maestro nato.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Becario No: 210414.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Neurobiología por haberme brindado la oportunidad de formarme académicamente y por las facilidades que me dieron para la realización de mi proyecto de tesis y la asistencia a congresos internacionales.

A la Biblioteca del campus UNAM Juriquilla:

Bib. Pilar Galarza Barrios

Bib. Rafael Silva Cruz

En especial Román Pacheco Barrita por su trabajo y hospitalidad.

A la Unidad de Enseñanza:

M. en C. Leonor Casanova Rico, C. Yolanda Orduña Cruz por todo el apoyo brindado en los tramites académicos-administrativos durante mi maestría.

A Héctor Belmont Tamayo y Paulina Álvarez por su apoyo y soporte técnico durante la realización de este proyecto.

A los Neuropediatras: Eneida Porras y Eduardo Arias por referir pacientes al proyecto.

Al Neurocirujano Mario A. Alonso Vanegas por creer en mí, despertar en mí el interés en la epilepsia y en la maestría en Neurobiología.

A la Dr. Lilia Morales Chacón y Dra. Lourdes Lorigados Pedre del Centro Internacional de Restauración Neurológica por su amistad, sus comentarios y observaciones para el proyecto, su ejemplo y los ánimos que me dieron en mi formación profesional como Maestra en Ciencias.

Al Dr. Florente López y al Lic. Psic. Agustín Negrete por su asesoría estadística.

A mis compañeros de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo “Dr. Augusto Fernández Guardiola”:

Almita, gracias por tus palabras, por saber escuchar.

Tere, gracias por tu amistad y tus atenciones.

Jesús, gracias por tu amistad y tu buen humor.

Cristina, gracias por tu sonrisa y tu carácter tan lindo.

Delia, gracias por tu trabajo y por referir pacientes al proyecto.

Paulina, gracias por tu interés en el proyecto, tus consejos y tu alegría.

Rosy, gracias por enseñarme sobre el registro de EEG.

Oscar, gracias por tu buen humor.

Carito, gracias por tu amistad.

Gloria, Meli y Claudia, gracias por su orientación y sus consejos.

A mis compañeros de maestría: Aixchel Sánchez, Julián Reyes, Lluviana Vidal y Ana Luisa Morales por hacerme la estancia en Querétaro y en el Instituto más llevadera.

Finalmente a todos los pacientes que participaron, por que sin ellos no hubiera sido posible la realización de este proyecto, por su disciplina y constancia, por su confianza en el Dr. Efraín Santiago Rodríguez y en mí, por creer en la Estimulación Magnética Transcraneal.

DEDICATORIAS

A mi padre: Gonzalo Moisés García Nava

Esta es tu obra papá.

Gracias por ser mi inspiración, un padre único y un doctor excepcional, por hacerme una mujer fuerte, por darme la vida y tu vida, por darme valores, por tu apoyo inigualable en todo momento, por tu ejemplo de nunca rendirse ante las adversidades, por tu consejo, por tus cuidados y tu amor, por vivir para nosotras y por nosotras, porque te tengo admiración y respeto.

A mi hermana: María Guadalupe García Gomar

Porque eres mi hermana y por el amor que me das, gracias por ser mi mejor amiga y madre, por caminar a mi lado, por escucharme siempre, por entregarte a tu familia, por tus consejos, por esos momentos de llanto y de risas, por tu ayuda en este trabajo, porque aprendemos juntas, porque muchas veces creciste más rápido que yo.

A Agustín Negrete Cortés

Gracias por ser y estar en mi vida, porque no puedo ser sino siendo contigo, por tus palabras de aliento, por ser fantasía e ilusión, porque regresaste para quedarte por vivir el amor conmigo, por tu ayuda, por acompañarme, por enseñarme, por los videos, por la canciones de amor pero sobre todo por tus ojos.

Por que juntos fueron la razón para concluir este trabajo.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN..... | |
| SUMMARY..... | |
| AGRADECIMIENTOS..... | |
| DEDICATORIAS..... | |
| INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| I. ANTECEDENTES..... | 4 |
| A. EPILEPSIA..... | 4 |
| 1- Epidemiología..... | 4 |
| 2- Clasificación..... | 5 |
| 3- Neuropatología y Mecanismos Básicos de la Epilepsia Parcial..... | 6 |
| 4- Tratamiento de la Epilepsia..... | 10 |
| B. ELECTROENCEFALOGRAMA | 13 |
| 1- EEG y Epilepsia..... | 17 |
| 2- Análisis Cuantitativo del EEG..... | 20 |
| C. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL..... | 24 |
| 1- Mecanismo de la EMT..... | 24 |
| 2- Tipos y usos de EMT | 26 |
| D. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA..... | 27 |
| 1- Mecanismo de la EMTr..... | 27 |
| 2- Efectos de la EMTr..... | 29 |
| 3- Usos Terapéuticos de la EMTr..... | 29 |
| 4- EMTr y Epilepsia..... | 31 |
| E. MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD ELECTRICA CEREBRAL CON EMTr | 34 |
| II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 41 |
| III. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN..... | 41 |
| IV. HIPÓTESIS..... | 42 |
| V. OBJETIVOS..... | 42 |
| VI. MATERIAL Y MÉTODO..... | 43 |
| A. DISEÑO DEL ESTUDIO | 43 |
| B. SUJETOS | 44 |
| C. PROCEDIMIENTO..... | 45 |
| D. MATERIAL..... | 49 |
| E. ANÁLISIS DE DATOS..... | 49 |
| VII.RESULTADOS..... | 50 |
| A. UMBRAL MOTOR..... | 51 |
| B. EFECTO DE LA EMTr SOBRE LA FRECUENCIA DE CRISIS..... | 51 |
| 1- Frecuencia de Crisis por Semana..... | 51 |
| 2- Pacientes que respondieron a la EMTr..... | 53 |
| 3- Pacientes con una respuesta de más del 50% de reducción de crisis..... | 55 |
| 4- Pacientes con una reducción total de crisis..... | 55 |
| 5- Análisis de Conglomerados..... | 57 |

| | |
|---|-----|
| C. EFECTO DE LA EMTr SOBRE LOS EVENTOS EPILEPTIFORMES INTERICTALES..... | 58 |
| 1- Frecuencia de Eventos Epileptiformes Interictales..... | 59 |
| 2- Proporción de Pacientes con Decremento de los Eventos Epileptiformes Interictales..... | 60 |
| 3- Duración de los eventos Epileptiformes Interictales..... | 61 |
| D. EFECTO DE LA EMTr SOBRE LAS BANDAS DE FRECUENCIA DEL EEG..... | 64 |
| 1- Potencia Absoluta..... | 65 |
| 2- Potencia Relativa | 67 |
| 3- Frecuencia Media..... | 71 |
| E. RELACIÓN ENTRE FRECUENCIA DE CRISIS, EVENTOS EPILEPTIFORMES INTERICTALES Y BANDAS DE FRECUENCIA DEL EEG..... | 74 |
| F. REACCIONES ADVERSAS Y ASPECTOS ÉTICOS..... | 74 |
| VIII. DISCUSIÓN..... | 76 |
| A. EFECTO DE LA EMTr SOBRE LA FRECUENCIA DE CRISIS..... | 76 |
| B. UMBRAL MOTOR..... | 81 |
| C. EFECTO DE LA EMTr SOBRE LOS EVENTOS EPILEPTIFORMES INTERICTALES..... | 82 |
| D. EFECTO DE LA EMTr SOBRE LAS BANDAS DE FRECUENCIA DEL EEG..... | 85 |
| IX. CONCLUSIONES..... | 89 |
| X. REFERENCIAS..... | 90 |
| XI. INDICE DE FIGURAS Y TABLAS..... | 106 |
| LISTA DE ABREVIATURAS | 107 |
| APENDICE 1..... | 109 |
| APENDICE 2..... | 114 |
| APENDICE 3..... | 116 |
| APENDICE 4..... | 118 |

INTRODUCCIÓN

La epilepsia se define como un desorden neurológico, caracterizado por la constante predisposición para generar crisis epilépticas, debidas a descargas excesivas de las neuronas cerebrales (Patwardhan y Mathern, 2004; Fisher et al., 2005). La epilepsia es considerada una enfermedad neurológica frecuente en México y en el mundo. Es la alteración primaria más común del Sistema Nervioso Central (SNC); afecta del 1 al 2% de la población mundial (Rocha, 2005). En México, la prevalencia de la epilepsia alcanza la cifra de 10 a 20 por cada 1,000 habitantes, esto demuestra que existen por lo menos más de un millón de personas con alguna forma de epilepsia (Rubio-Donnadieu, 1991).

Dentro de las epilepsias existen principalmente dos tipos: epilepsias con crisis generalizadas y epilepsias con crisis parciales. Las epilepsias con crisis parciales tienen una zona bien delimitada de hiperexcitabilidad neuronal.

Actualmente existe un sinnúmero de tratamientos para esta enfermedad, la mayoría de ellos farmacológicos, encausados a resolver los trastornos de hiperexcitabilidad neuronal. Sin embargo, existe de un 20 a un 30% de pacientes con epilepsia refractaria, que no logran un adecuado control de las crisis con fármacos antiepilépticos por lo que son candidatos a tratamientos alternativos como cirugía de epilepsia (Engel, 1996) o estimulación del nervio vago (Lesser, 1999). De este porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria, un 50% son candidatos a cirugía de epilepsia y de los pacientes que son operados únicamente de un 30 a un 85% logran un control adecuado de crisis (Rosenow y Lüders, 2001). Por esto, se han propuesto nuevas técnicas para el tratamiento de la epilepsia, como la estimulación cerebral con electrodos de profundidad, los dispositivos intracerebrales de liberación prolongada de antiepilépticos y recientemente la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr).

La EMT es una técnica basada en el principio de inducción electromagnética, fue introducida por Barker, Jalinous y Freeston (1985) y fue presentada como una técnica no invasiva y no dolorosa que permitía activar la corteza motora humana.

La EMTr es un tipo de EMT que se utiliza para modificar la actividad neuronal y modular la excitabilidad cortical induciendo inhibición o facilitación neuronal dependiendo de las variables de estimulación. Las frecuencias bajas de EMTr en el rango de 1Hz (EMTr de baja frecuencia) suprimen la excitabilidad de la corteza (Chen et al., 1997; Hoffman y Cavus, 2002), mientras que trenes de estimulación superiores a 5 Hz (EMTr de alta frecuencia) producen un aumento en la excitabilidad cortical (Maeda, Keenan, Tormos, Topka y Pascual-Leone, 2000).

La EMTr se ha usado con fines terapéuticos en diversas enfermedades como: mioclonías, distonías, estrés postraumático, alucinaciones auditivas, depresión, enfermedad de Parkinson y epilepsia (Wedegaertner, Garvey, Cohen, Hallet y Wassemann, 1997; Allam et al., 2007; Cohen et al., 2004; Chibbaro et al., 2005; Brunelin et al., 2007; Lomarev et al., 2005; Santiago-Rodríguez et al., 2008).

La epilepsia parcial o focal es un trastorno que cursa con una zona delimitada de hiperexcitabilidad neuronal por lo que la EMTr de baja frecuencia que induce inhibición neuronal focal es una herramienta promisoría que puede contribuir en el diagnóstico y terapéutica de esta enfermedad. La mayoría de los estudios realizados hasta el momento demuestran un decremento del 19 al 72% en el número de las crisis epilépticas posterior a la aplicación de la EMTr (Tergau, Naumann, Paulus y Steinhoff, 1999; Menkes y Gruenthal, 2000; Theodore et al., 2002; Daniele et al., 2003; Brasil-Neto, Araújo, Texeira, Araújo y Boechat-Barros, 2004; Misawa, Kuwabara, Shibuya, Mamada y Hattori, 2005; Fregni et al., 2005; Kinoshita, et al., 2005; Fregni et al., 2006; Joo et al., 2007; Cantello et al., 2007; Santiago-Rodríguez et al., 2008). La gran variación en los resultados se debe en parte a los diversos parámetros de estimulación (frecuencia, intensidad y duración de estimulación). Por lo tanto, el conocimiento de los mecanismos neurobiológicos que subyacen al efecto terapéutico de la EMTr en la epilepsia permitirá el desarrollo de parámetros óptimos de estimulación.

Se han realizado ya muchos estudios que evalúan las modificaciones de la excitabilidad cortical en sujetos sanos y en pacientes con epilepsia utilizando el análisis de los potenciales evocados motores (PEM), umbral motor (UM) (Gianelli,

1994) y periodo de silencio cortical (PSC) (Macdonell et al., 2001). Otros pocos evalúan las modificaciones del flujo sanguíneo y del metabolismo cerebral en respuesta a la EMT (Siebner et al., 1998). Se han realizado estudios que analizan el efecto de la EMT sobre la actividad eléctrica cerebral evaluada por medio del EEG (Ilmoniemi, 1997; Fox et al. 1997; Bohning et al.1999; Valentin et al., 2007), que permite evaluar las modificaciones de la actividad eléctrica cortical con mayor resolución temporal que las técnicas que evalúan el flujo sanguíneo cerebral, sin embargo existen escasos estudios sobre los efectos de la EMTr de baja frecuencia en la actividad cerebral de base del EEG en pacientes con epilepsia parcial o focal.

Por lo anterior el objetivo del presente estudio fue determinar las modificaciones de la actividad eléctrica cerebral de base por medio del análisis EEG cuantitativo en respuesta a la EMTr a 0.5 Hz en un grupo de pacientes con epilepsia parcial o focal.

I. ANTECEDENTES

A. EPILEPSIA

La palabra epilepsia se deriva del griego *epilamvanein*, un verbo irregular que significa ser sobrecogido bruscamente o ser atacado (Engel y Pedley, 1997).

Actualmente la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE-International League Against Epilepsy) y el Buró Internacional para la Epilepsia (IBE-International Bureau for Epilepsy) definen a la epilepsia como un desorden neurológico caracterizado por la constante predisposición para generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de ésta condición. La definición de epilepsia requiere de la ocurrencia de por lo menos una crisis epiléptica debida a una anormalidad epileptogénica (Fisher et al., 2005).

Una crisis epiléptica es una interrupción impredecible de las funciones cerebrales normales, caracterizada por la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debidos a una actividad cerebral anormal excesiva e hipsincrónica. El inicio y final de una crisis epiléptica pueden ser claramente identificados por patrones conductuales y electroencefalográficos. La presentación de la crisis depende de su localización cerebral, patrones de propagación, madurez cerebral, ciclo vigilia-sueño, medicamentos y una variedad de otros factores. Las crisis pueden afectar funciones sensoriales, motoras, cognitivas, emocionales y autónomas (Fisher et al., 2005).

De acuerdo al Glosario de Terminología Descriptiva para Semiología Ictal de la ILAE (Blume, Lüders y Mizrahi, 2001) los déficits cognitivos pueden aparecer como problemas con la percepción, atención, emoción, memoria, funciones ejecutivas, praxis o lenguaje.

1- Epidemiología

La epilepsia es la alteración primaria más común del SNC y afecta del 1 al 2% de la población mundial (Rocha, 2005).

La epidemiología en la epilepsia está regida por la definición de epilepsia y por la clasificación de crisis epilépticas. Estos criterios han permitido dar una cifra de prevalencia aceptada por la OMS de 7 enfermos por cada mil personas en el mundo, lo que da como resultado un aproximado de 40 a 50 millones de personas con epilepsia en sus diferentes variedades.

La cifra de 7/1000 resulta conservadora ya que las cifras de prevalencia reportadas en países en desarrollo como México son más elevadas. En México, en un estudio realizado en la delegación Tlalpan en el D.F., en donde se encuestó a 3000 alumnos de 9 años de edad se demostró que en esta población infantil la prevalencia fue de 18 por cada 1000. (Rodríguez-Leyva, 2004).

2- Clasificación

La Comisión para la Clasificación y Terminología de la ILAE (Liga Internacional Contra la Epilepsia, 1981) clasifica las crisis epilépticas en dos grandes grupos: Crisis Parciales y Crisis Generalizadas, con diferentes subgrupos.

Las Crisis Parciales son aquellas en las que el primer evento clínico y electroencefalográfico indica una activación de un grupo de neuronas en uno o en ambos hemisferios. Las crisis parciales se clasifican con base en las alteraciones de la conciencia. Cuando la conciencia no se altera la crisis se clasifica como parcial simple; cuando se altera, la crisis se clasifica como parcial compleja. En pacientes con trastornos de conciencia se pueden presentar alteraciones de conducta como automatismos. Del mismo modo, una crisis parcial simple y compleja puede progresar a una crisis generalizada. Existe evidencia de que las crisis parciales simples son resultado de una lesión cortical limitada y sus manifestaciones corresponden al área cerebral involucrada (ILAE, 1981).

Las Crisis Generalizadas son aquellas en las que la primera manifestación indica que los dos hemisferios cerebrales están involucrados. La conciencia puede alterarse y ser la manifestación inicial. Las manifestaciones motoras son bilaterales. El patrón electroencefalográfico ictal es bilateral al inicio y

presumiblemente refleja descarga neuronal, que se inicia en ambos hemisferios (ILAE, 1981) (Tabla 1).

3- Neuropatología y Mecanismos Básicos de la Epilepsia Parcial

De acuerdo a la etiología, existen principalmente tres tipos de epilepsias, las idiopáticas, las sintomáticas y las criptogénicas. En las epilepsias idiopáticas o primarias la condición de epilepsia surge de sí misma, no es ocasionada por ninguna otra alteración, la manifestación fisiopatológica es la alteración epiléptica *per se* (Blume y Wolf, 1998). Este tipo de epilepsias son genéticamente transmitidas, inician a una edad determinada y se controlan espontáneamente después de determinado tiempo. Estos desórdenes son presentados únicamente en periodos vulnerables del desarrollo cerebral (p. ej. epilepsia rolándica benigna).

Las epilepsias sintomáticas o secundarias son consideradas la consecuencia de una alteración conocida del sistema nervioso central, resultan de trastornos estructurales que se vuelven lesiones epileptogénicas. En resumen las anomalías estructurales asociadas a la condición epiléptica son: neoplasias, displasias, malformaciones congénitas, traumatismo craneoencefálico, neurocisticercosis o accidente cerebro-vascular. En este tipo de epilepsias, la manifestación clínica de la crisis se correlaciona con la localización de la anomalía estructural y las crisis son de tipo parcial con o sin generalización secundaria, o generalizadas (Engel, Dichter y Schwartzkroin, 1998).

Las epilepsias criptogénicas son desórdenes de crisis parciales o generalizadas en las que la etiología no puede ser claramente identificada, es decir la condición de epilepsia no tiene una asociación con una lesión estructural demostrable por técnicas de neuroimagen (Blume y Wolf, 1998).

Tabla 1. CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

I. Crisis Parciales

- A) Crisis Parciales Simples.
1. Con signos motores:
 - a. Motora focal sin marcha.
 - b. Motora focal con marcha.
 - c. Versiva.
 - d. Postural.
 - e. Fonatoria.
 2. Con síntomas somatosensitivos o somatosensoriales especiales:
 - a. Somatosensitivas.
 - b. Visuales.
 - c. Auditivos.
 - d. Olfatorias.
 - e. Gustativas.
 - f. Vertiginosas.
 3. Con síntomas autonómicos: palidez, sudoración, rubor, piloerección, dilatación pupilar, sensaciones epigástricas.
 4. Con síntomas psíquicos:
 - a. Disfásicas.
 - b. Dismnésicas (fenómeno de lo ya visto ya vivido).
 - c. Cognoscitivas (pensamientos forzados).
 - d. Afectivas (miedo, ira, etc.).
 - e. Ilusiones (macropsia).
 - f. Alucinaciones estructuradas (música o escenas).
- B) Crisis Parciales Complejas.
1. Inicio parcial simple con deterioro de la conciencia:
 - a. Con manifestaciones parciales simples y deterioro de la conciencia.
 - b. Con automatismos.
 2. Con deterioro de la conciencia al inicio:
 - a. Con deterioro de la conciencia únicamente.
 - b. Con automatismos.
- C) Crisis Parciales que evolucionan a Convulsiones Tónico - Clónicas Generalizadas (CTCG) con inicio parcial ó focal.
1. Crisis parciales simples que evolucionan a CTG.
 2. Crisis parciales complejas que evolucionan a CTG.
 3. Crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas y posteriormente a CTG.

II. Crisis Generalizadas

- A) Ausencias
1. Ausencias típicas
 2. Ausencias atípicas
- B) Ausencias que progresan a convulsiones CTG
- C) Crisis Mioclónicas
- D) Crisis Tónicas
- E) Crisis Tónico-Clónicas
- F) Crisis Atónicas

ILAE, 1981

Los factores que podrían contribuir al desarrollo de la epilepsia en pacientes con lesiones focales como gliomas, neoplasias, contusiones, malformaciones vasculares o incluso desórdenes inflamatorios como la encefalitis son: genéticos

(genes que codifican proteínas para determinados neurotransmisores), anatómicos (microdisgenesias, displasias corticales, esclerosis del hipocampo) o fisiológicos (mecanismos de excitación - inhibición) (Farrell y Vinters, 1998).

En el estudio de la corteza cerebral de pacientes con epilepsia se ha observado disminución de la densidad de espinas dendríticas y aumento de volumen en las dendritas con simplificación de la arquitectura dendrítica. Estos factores podrían contribuir al incremento en la severidad de las crisis y al desarrollo de alteraciones conductuales y cognitivas que se presentan estos pacientes (Multani, Myers, Blume, Schomer y Sotrel 1994). En cuanto a los mecanismos de excitación e inhibición, se ha observado que la pérdida de neuronas GABA-érgicas y la disminución de receptores GABA-érgicos son factores críticos para la génesis de crisis (Farrell y Vinters, 1998). Así mismo, en áreas de la neocorteza con actividad paroxística interictal, se ha encontrado un incremento de marcadores bioquímicos de excitabilidad y enzimas involucradas en su síntesis como por ejemplo: ácido glutámico, aspártico, deshidrogenasa del ácido glutámico, y ácido aspártico aminotransferasa (Sherwin, Quesney, Gauthier y Olivier, 1992). La presencia de conexiones sinápticas anómalas es la base morfológica de la sincronía de la actividad paroxística (Farrell y Vinters, 1998).

Las crisis parciales son originadas en un grupo de neuronas que constituyen el foco epiléptico. El foco epiléptico o la zona de inicio ictal es una pequeña colección de neuronas que presentan hiperexcitabilidad y que disparan de forma hipsincrónica. Esta condición es causada por factores anteriormente mencionados como propiedades celulares o conexiones sinápticas alteradas como: mecanismos sinápticos y no sinápticos recurrentes (p.ej. fibras colaterales recurrentes), activación antidrómica de fibras aferentes, cambios en la concentración iónica extracelular, etc. (Dichter y Ayala, 1987; Westbrook, 2000).

Las neuronas que se encuentran dentro del foco epiléptico presentan una respuesta eléctrica estereotípica y sincrónica denominada: desplazamiento despolarizante paroxístico (DDP). Esta respuesta consiste en una despolarización repentina, amplia (20-40 mV) y duradera (50-200 ms), que es capaz de cambiar el

potencial de membrana de reposo de -85 mV a +30 mV, este cambio se acompaña de una ráfaga de potenciales de acción (Niedermeyer, 1999a). El DDP es seguido de una fase de hiperpolarización. Las canales de voltaje dependientes de Na^+ , K^+ y Ca^+ , así como sinapsis excitatorias e inhibitorias intervienen en la respuesta del DDP. La fase de despolarización resulta de la activación de receptores excitatorios mediados por glutamato como los AMPA y NMDA. La duración y amplitud de la respuesta de despolarización depende de la conductancia de Ca^+ (Traub, 1979). La fase de hiperpolarización es mediada por canales de voltaje dependientes de K^+ , así como receptores GABA_A mediados por Cl^- y GABA_B mediados por K^+ . La secuencia entre despolarización e hiperpolarización es mediada por la actividad sináptica (Westbrook, 2000) (Figura 1).

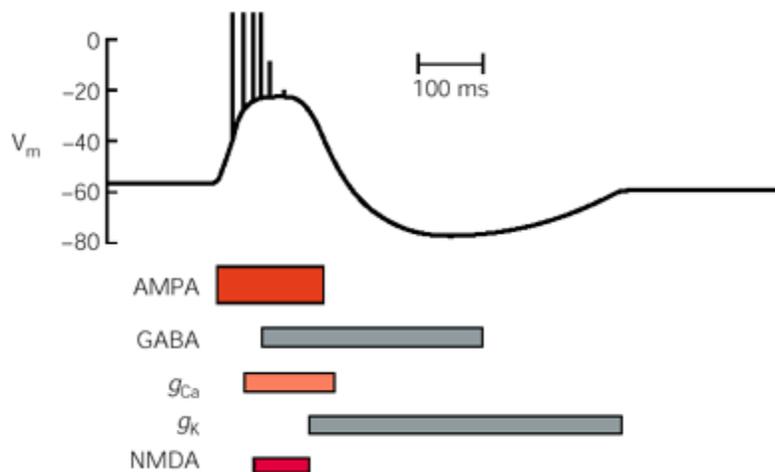


Figura 1. Desplazamiento Despolarizante Paroxístico. Se observa la despolarización acompañada de una ráfaga de potenciales de acción dependiente de receptores AMPA y NMDA y canales de Ca^+ dependientes de voltaje (g_{Ca}), así como la fase de hiperpolarización posterior dependiente de receptores a GABA y canales de K^+ dependientes de voltaje (g_K). Adaptada de Lothman (1993).

La fase de hiperpolarización depende de la retroalimentación de interneuronas inhibitorias GABA-érgicas, estas células proveen una región de inhibición circundante que rodea al foco epiléptico. Durante el desarrollo de una crisis focal la inhibición circundante es superada, la hiperpolarización desaparece y la crisis

se propaga fuera del foco inicial. Los mecanismos de inhibición fallan a causa de una transmisión GABA-érgica lábil, cambios crónicos en la estructura dendrítica, disminución en la densidad de receptores o la participación de iones extracelulares (Westbrook, 2000).

4- Tratamiento de la Epilepsia

El tratamiento de primera línea para la epilepsia son los medicamentos antiepilépticos (MAE). Los MAE se basan en tres mecanismos de acción básicos: inhibir la excitación, activar la inhibición y modificar la excitabilidad neuronal a través de la alteración de los canales iónicos dependientes de voltaje. Los fármacos antiepilépticos actúan en tres receptores: canales de receptores GABA_A, canales de Na⁺ dependientes de voltaje y canales de Ca⁺ de bajo umbral dependientes de voltaje (Macdonald, 1998). A continuación se describen las características de algunos de los medicamentos antiepilépticos más empleados:

Fenitoina y Carbamazepina

Bloquean los canales de Na dependientes de voltaje. Reduciendo la capacidad de las neuronas para disparar trenes de potenciales de acción a alta frecuencia. La fenitoina (DFH) es eficaz en el tratamiento del estatus epilepticus, crisis generalizadas y parciales. La Carbamazepina (CBZ) se administra principalmente en el caso de epilepsia parcial y secundariamente generalizada con crisis CCTCG (Mattson, 1998).

Oxcarbazepina

Derivada de las dibenzazepinas y tanto en su estructura como su mecanismo son similares a los de la CBZ. Reduce el disparo repetitivo de alta frecuencia de los potenciales de acción generados por canales de Na⁺ dependientes de voltaje. Es eficaz para tratar crisis parciales y tónico-clónicas (Gram, 1998).

Lamotrigina

Inhibe la apertura de canales de Na⁺ dependientes de voltaje mediante una interacción con ellos. Así, de manera indirecta la lamotrigina disminuye la liberación de glutamato y aspartato. Es útil principalmente para las epilepsias generalizadas (Baxter, 1992).

Etosuximida

Bloquean los canales de Ca⁺ tipo T, relacionados con una elevada excitabilidad tálamo-cortical, generando así una reducción de la hiperexcitabilidad en esta zona. Se usa principalmente para tratar crisis de ausencia infantiles, es poco efectiva para las crisis parciales (Isojarvi, Tauboll y Herzog, 2005).

Benzodiazepinas

Interactúan con receptores GABA_A y aumentan la probabilidad de apertura de canales de Cl⁻. Activando así la inhibición GABA-érgica. Se emplean para el control del estatus epilepticus (Ko, De Giorgio y Sato, 1998)

Ácido Valpróico

Su mecanismo de acción es desconocido, sin embargo, se sabe que incrementa los niveles de GABA posiblemente mediante la inhibición de la GABA transaminasa o la reducción en la transmisión del glutamato, generada por la activación de la descarboxilación del ácido glutámico. Se emplea tanto para epilepsias parciales como generalizadas (Rowan, 1998).

Gabapentina

Derivado del GABA, capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Aumenta la liberación del GABA mediante un mecanismo intracelular. Se emplea tanto para crisis parciales como generalizadas de tipo tónico-clónico.

Vigabatrina

Derivado sintético del GABA. Inhibe la GABA-transaminasa, incrementando así los niveles de GABA y la transmisión GABA-érgica. Es efectiva para el tratamiento de

crisis parciales, sean o no, secundariamente generalizadas (Ben-Menachen y French, 1998).

Normalmente se inicia con un fármaco de primera elección, adecuado al tipo de crisis. Se inicia con monoterapia a dosis pequeñas con aumento progresivo hasta que se controlen las crisis o hasta que aparecen efectos adversos (Mattson, Cramer, Delgado-Escueta, Smith y Collins, 1983). Si se afecta la calidad de vida por un inadecuado control de crisis o por los efectos no deseados de los fármacos, se sustituye o se añade un nuevo fármaco. Sin embargo, un tercio de los pacientes con epilepsia no logran un control adecuado de crisis aun con politerapia farmacológica estable (Kwan y Brodie, 2002). Se considera que una persona tiene epilepsia refractaria cuando continua presentando crisis parciales complejas con o sin generalización secundaria después de ensayos apropiados con dos o tres MAE o incluso los pacientes que presentan efectos adversos con los MAE (Engel et al., 2003). Se sabe que existen muchos aspectos clínicos que contribuyen a las bases biológicas de la epilepsia refractaria como son: una etiología sintomática identificada, edad de inicio temprana, anormalidad o lesión cerebral estructural, alta frecuencia de crisis antes de inicio del tratamiento, persistencia de crisis con el tratamiento así como hallazgos electroencefalográficos anormales como aumento de eventos epileptiformes interictales así como actividad anormal multifocal. Además de estos factores clínicos que contribuyen potencialmente a la epilepsia refractaria, existen dos hipótesis principales que explican la farmacorresistencia de las crisis: la hipótesis del transportador y la hipótesis del blanco de los medicamentos. La farmacorresistencia se ha asociado a una sobreexpresión del gen MDR1 sobre tejido epileptogénico. El gen MDR1 codifica para la Glicoproteína P (P-gp) que es un transportador de medicamentos que provoca una falla en el mecanismo de acción de los MAE. La sobreexpresión de P-gp puede ser resultado de actividad paroxística en regiones cerebrales específicas. Con respecto a la hipótesis del blanco de los medicamentos, se ha propuesto que en los pacientes con epilepsia farmacorresistente existe una pérdida adquirida para la sensibilidad de los blancos cerebrales. Ésta pérdida se debe a un polimorfismo en el gen SCN1A que codifica

para los canales de sodio tipo Nav.1 lo que trae como consecuencia una reducción de la sensibilidad a la CBZ y DFH (Löscher, 2005; Beleza, 2009). Existen tratamientos alternativos para los pacientes con epilepsia refractaria como la cirugía de epilepsia (Engel, 1996), es decir la resección de tejido cerebral con la finalidad de eliminar el foco epileptógeno (Patwardhan y Mathern, 2004). Del tercio de pacientes con epilepsia refractaria, únicamente el 50% son candidatos a cirugía de epilepsia y de los pacientes que son operados únicamente de un 30 a un 85% logran un control adecuado de crisis (Rosenow y Lüders, 2001). Otro de los tratamientos alternativos es la estimulación del nervio vago (Lesser, 1999) cuya efectividad se ha observado en crisis parciales y generalizadas con un porcentaje de reducción de crisis de entre un 30 a 85% (Santiago Rodríguez et al., 2006). También se han propuesto nuevas técnicas para el tratamiento de la epilepsia, como la estimulación cerebral con electrodos de profundidad (Velasco et al., 2000), los dispositivos intracerebrales de liberación prolongada de antiepilépticos y recientemente la EMTr.

B. ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)

El electroencefalograma (EEG) de superficie es el registro de la actividad eléctrica cerebral por medio de electrodos colocados sobre el cuero cabelludo, de acuerdo a un sistema estandarizado denominado Sistema Internacional 10-20. Éste se basa en cuatro puntos anatómicos, fácilmente distinguibles, para obtener los sitios de colocación de cada electrodo: nasion, inion y puntos pre auriculares derecho e izquierdo. Una vez colocados los electrodos se procede a amplificar y filtrar la señal (Aminoff, 1992). El EEG representa una grafica en el cual se representan las diferencias de voltaje y polaridad entre dos diferentes sitios a lo largo del tiempo (Niedermeyer y Lopes Da Silva, 1999).

La actividad eléctrica recogida por el EEG de superficie proviene del flujo de corriente generado por la actividad sináptica, potenciales posinápticos excitatorios e inhibitorios (Figura 2). La suma de las corrientes extracelulares no es capaz de

generar potenciales en el EEG. La corriente que cruza a través de la resistencia externa de la corteza se suma con el flujo de corriente de neuronas vecinas para constituir un campo local promedio. Los electrodos cerebrales registran las diferencias de potencial eléctrico que son causadas por los potenciales posinápticos en la membrana celular de las neuronas corticales (Olejniczak, 2006). Así, los ritmos del EEG son el resultado del efecto de la suma de muchos potenciales post-sinápticos excitatorios e inhibitorios producidos en la lamina piramidal de la corteza cerebral que también recibe aferencias subcorticales (Thakor y Tong, 2004).

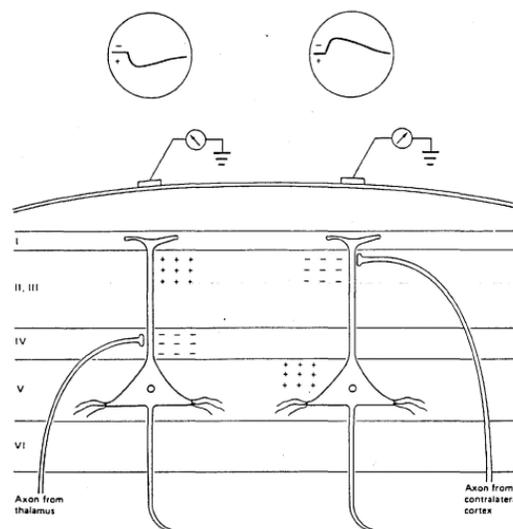


Figura 2. Bases Fisiológicas del EEG. Se observan los cambios de polaridad (negativa o positiva) registrados en el EEG de en relación al sitio de generación de los potenciales posinápticos. Tomado de Martin (1991).

A una disposición característica de los electrodos se le denomina montaje. Los montajes pueden ser de dos tipos: monopolares y bipolares. Se dice que un montaje es monopolar cuando con un electrodo se registra la actividad eléctrica en un sitio del cerebro (electrodo activo) y ésta se compara con la de un sitio distante e inactivo como por ejemplo el lóbulo de la oreja que no tiene actividad eléctrica por sí mismo (electrodo de referencia). Se habla de un montaje bipolar cuando con los dos electrodos se registra en sitios activos del cerebro (Westbrook, 2000).

Los patrones del EEG se caracterizan por la frecuencia y la amplitud de la actividad eléctrica. El EEG normal del humano muestra actividad en un amplio rango de frecuencias, entre 1 a 100 Hz, con amplitudes entre 20-300 μV (Holmes y Khazipov, 2007). Las frecuencias observadas han sido divididas en distintas bandas: delta (1-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (13-35 Hz) y gamma (frecuencias mayores a 35 Hz) (Miller, 2007).

La actividad de ondas lentas (delta y theta) es escasa en el EEG de un adulto normal despierto, es más evidente durante las etapas de sueño lento. Cuando se presenta durante la vigilia y con una morfología arrítmica representa un signo de disfunción cerebral. La actividad delta y theta es común en niños y se hace menos frecuente conforme se da la maduración (Westbrook, 2000).

El ritmo alfa fue el primer ritmo descrito en el año 1929 por Hans Berger, predomina en las regiones posteriores de adultos con ojos cerrados y es reactivo a la apertura palpebral (Schomer, 2007). Uno de los conceptos más aceptados es que el ritmo alfa clásico es un ritmo poco activo en el que las neuronas están potencialmente listas para participar en diferentes procesos cognitivos. Actualmente se sabe que las oscilaciones en la banda alfa también están relacionadas con el procesamiento de información en muchas tareas cognitivas (Schürmann y Basar, 1999). El ritmo alfa clásico implica dos fases: una onda negativa y un pico positivo. La onda negativa implica hiperpolarización neuronal asociada con un potencial de K^+ de aproximadamente 100ms y los picos positivos están asociados a despolarización breve de las neuronas y a un disparo en ráfagas. Se ha sugerido que en el EEG se observa una bimodalidad entre dos estados: uno apagado (ritmo alfa clásico) y otro encendido o desincronizado donde predominan bandas de alta frecuencia, beta y gamma. Las neuronas piramidales tienen la propiedad de bimodalidad entre los dos estados: encendido o apagado. Se cree que esta situación podría observarse también en redes neuronales en las que la inhibición, dada por conexiones entre neuronas piramidales e interneuronas inhibitorias, será favorecida y efectiva cuando exista un disparo en ráfagas (en el estado apagado, ritmo alfa clásico). Por otra parte, la

transmisión entre neuronas piramidales será adecuada en el estado encendido o desincronizado, cuando las células no están disparando en ráfagas (Miller, 2007).

La actividad beta fue descrita en 1930 por Hans Berger en un segundo reporte y en otro en 1938 Berger mencionó que no eran las ondas alfa sino las ondas beta las que representaban el fenómeno concomitante de la actividad mental. La actividad beta es característica de áreas frontales y centrales y se incrementa durante actividad cognitiva intensa, así como también ante la administración de barbitúricos (Niedermeyer, 1999b). Uno de los trabajos pioneros en La Activación del EEG después del alertamiento es el de Moruzzi y Magoun (1949) en el cual estimularon el núcleo reticular en gatos anestesiados y observaron una transformación de ritmos lentos en el EEG a ritmos rápidos de bajo voltaje, parecidos a los que ocurren en la vigilia natural, por lo que se cree que la formación reticular puede ser uno de los generadores importantes del ritmo beta. Sin embargo en 1960 se demostró que el papel de la estimulación reticular no era únicamente el de bloquear las ondas lentas, sino también la caracterización de procesos de alertamiento y atención. En 1960 Bremer et al. reportaron que los cambios observados en el EEG a ondas rápidas y de baja amplitud no era sólo el efecto de la estimulación del tallo cerebral ya que incluso llegaban a aparecer oscilaciones de hasta 45 Hz en un EEG de superficie en la preparación de cerebro aislado. A partir de ese estudio se han reportando muchos otros en donde se detecta la presencia de ondas de 20 hasta 40 Hz durante diferentes condiciones de alertamiento (Steriade, 1999).

Así entonces todas las frecuencias referidas previamente se han asociado a diversos procesos cognitivos; en el procesamiento sensorial puro en la corteza sensorial primaria, la banda gamma predomina; la banda beta en cambio se ha asociado con procesamiento de información a nivel cognitivo; en cuanto al procesamiento de alto orden, por ejemplo: memoria de trabajo, es la actividad theta (Jensen y Tesche, 2002) alfa (Jensen, Gelfand, Kounios y Lisman, 2002) y gamma (Jensen 2006) la que se presenta (von Stein y Sarnthein, 2000).

La actividad eléctrica registrada en el EEG también puede verse modificada en la presencia de diversas enfermedades como la epilepsia, lo cual es importante para el diagnóstico y estudio de ésta enfermedad.

1- EEG y Epilepsia

En un foco epiléptico existe un mayor número de neuronas disparando en forma regular y con un mayor grado de sincronía entre ellas (Isokawa, Wilson y Babb, 1987; Dichter y Ayala, 1987). La actividad sincrónica anormal del grupo de neuronas que forman el foco epiléptico en un paciente con epilepsia parcial o focal puede ser identificada en el EEG de superficie como una punta u onda lenta (Westbrook, 2000) (Figura 3).

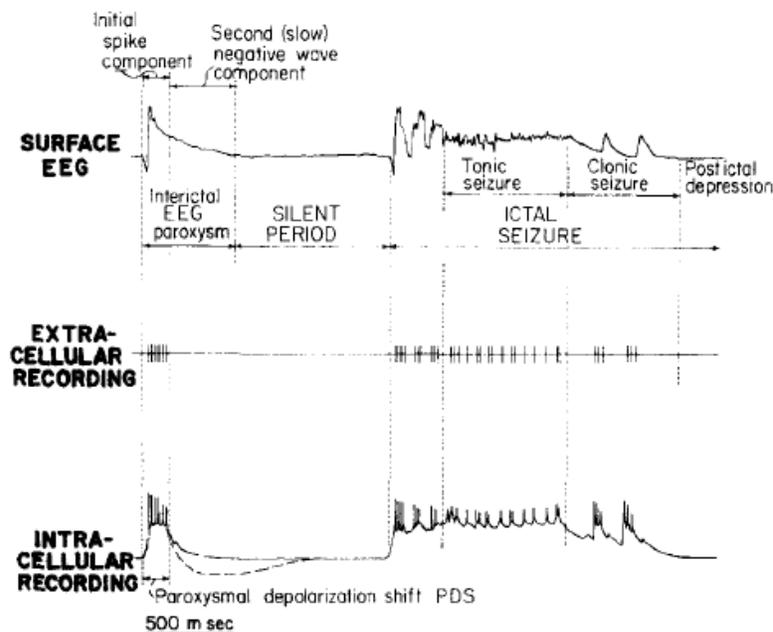


Figura 3. Origen de puntas y ondas lentas del EEG de superficie en el periodo interictal e ictal. Se observa la relación entre los eventos epileptiformes en el EEG de superficie y la actividad intra y extra-celular en el foco epiléptico, nótese la diferencia entre la actividad interictal e ictal. Tomado de Ayala, Matsumoto y Gumnit (1970).

La actividad epileptiforme registrada en el EEG puede estar asociada a una crisis epiléptica y se denomina actividad epileptiforme ictal cuando se registra durante la crisis. Se denomina EEG interictal cuando se registra actividad anormal en los periodos de tiempo entre las crisis.

La actividad epileptiforme se clasifica en tres tipos, puntas, ondas agudas y ondas lentas que deben ser claramente distinguibles de la actividad de base (Figura 4). La punta es el grafoelemento electroencefalográfico por excelencia y se ha postulado que es el resultado de la suma de los potenciales posinápticos excitatorios de un grupo de neuronas hiperexcitables (Westbrook, 2000). Es un elemento transitorio que se distingue claramente de la actividad de base del EEG, de forma aguda, con una duración de 20 a 70 mseg, de amplitud variable y con su componente principal generalmente negativo (Niedermeyer, 1999a). Las polipuntas son muchas puntas que aparecen agrupadas rítmicamente, generalmente de gran amplitud (Niedermeyer, 1999a). Las ondas agudas son grafoelementos transitorios que se distinguen claramente de la actividad de base con morfología aguda, tiene una duración de 70 a 200 mseg, tienen a menudo morfología trifásica con su componente principal de polaridad negativa. A las ondas agudas las encontramos organizadas en brotes, en donde no es raro que coexistan con puntas o polipuntas. Posiblemente el grafoelemento más estudiado sean los complejos punta-onda lenta. La descarga de complejos punta-onda lenta de 3 Hz es el patrón característico de las crisis de ausencias infantiles (Gibbs, Davis y Lennox, 1935).

En la epilepsia focal, la actividad ictal en el EEG se caracteriza por actividad sinusoidal rítmica en las bandas beta, alfa y theta así como eventos epileptiformes repetitivos (Foldvary, 2001). Una anomalía frecuente encontrada en el registro interictal de las epilepsias focales temporales son ondas rítmicas lentas en la frecuencia delta y theta (TIRDA, Actividad Rítmica Delta Temporal Intermitente) junto con eventos epileptiformes interictales (puntas, ondas agudas y ondas lentas).

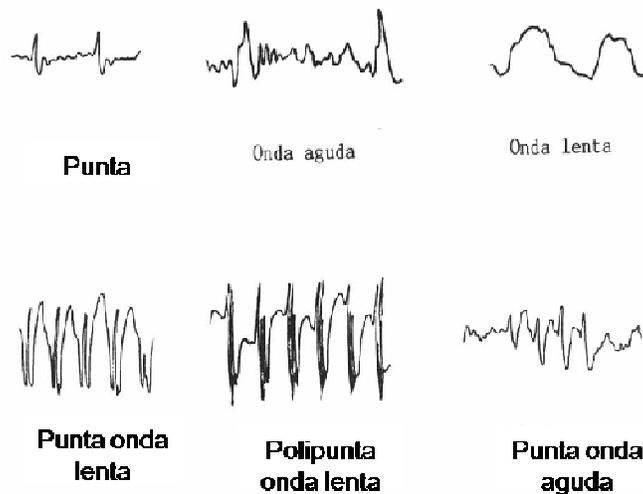


Figura 4. Grafoelementos epileptiformes. Se observan los distintos tipos de grafoelementos característicos en el registro de EEG del paciente con epilepsia. Modificado de Díaz de León.

Los eventos epileptiformes registrados en el EEG de superficie reflejan el reclutamiento tanto de estructuras mesiales límbicas como regiones temporales neocorticales que juntas involucran la activación de una región cerebral más amplia (So, 2001). Respecto al significado de la actividad epileptiforme interictal, actualmente existen algunos estudios basados en modelos de epilepsia adquirida como la que se induce por Kainato que indican que los eventos epileptiformes interictales (EEI) preceden el inicio de una crisis. Estos contribuyen a la epileptogénesis (Hellier et al., 1999) a través del fortalecimiento de las conexiones sinápticas de las neuronas que se encuentran en el foco epiléptico. Siendo esto cierto se propone que la reducción de la actividad epileptiforme interictal reduciría también las crisis (Staley y Dudek, 2006). Sin embargo existen otros estudios de evaluación prequirúrgica en los cuales se demuestra que el área cortical que genera los EEI (zona irritativa) no coincide con el área necesaria y suficiente para la generación de crisis (zona epileptogénica). Así, se ha propuesto que los EEI y los eventos ictales en la epilepsia focal representan eventos independientes, generados en distintos sitios por diferentes mecanismos (Emerson, Turner, Pedley, Walczak y Forgiione, 1995). Por otra parte, se ha observado que la

frecuencia de los EEI no se incrementa antes de la generación de una crisis pero si está aumentada justo después del evento ictal. La descarga interictal es seguida por un periodo prolongado refractario asociado con potenciales inhibitorios y por cambios dependientes de actividad en la composición iónica del espacio extracelular (Curtis y Avanzini, 2001). Se ha observado que ésta fuerte inhibición después del EEI puede contribuir a un tipo de protección o prevención contra la ocurrencia de eventos ictales, manteniendo niveles bajos de excitación (Engel y Ackermann, 1982). En resumen se puede concluir que los EEI tienen poco efecto en la generación de las crisis y que la frecuencia de disparo más que un predictor de las crisis es un reflejo de las crisis anteriores, además de que presentan un papel anticonvulsivo por mantener niveles bajos de excitación (Curtis y Avanzini, 2001).

Por otra parte algunos autores consideran que la actividad epileptiforme interictal provee una localización más adecuada de la zona epileptogénica que los registros no invasivos ictales ya que una crisis se propaga fuera del foco inicial hacia áreas remotas en el momento en que es registrada en el EEG ictal (Foldvary, 2001).

Existen escasos estudios donde se analiza la actividad de base del EEG en pacientes con epilepsia sintomática. Las alteraciones encontradas en el EEG incluyen anormalidades en la organización del EEG así como predominio focal o generalizado de ondas theta o delta (Niedermeyer, 1999a). El indicador más común de una lesión focal es la distorsión del ritmo alfa y una asimetría interhemisférica del ritmo (Sharbrough, 1999). Así mismo, la actividad beta usualmente está reducida del lado de la lesión en el caso de lesiones sobre regiones anteriores del cerebro (Blume, 2001).

2- Análisis Cuantitativo del EEG

El análisis cuantitativo del EEG (EEGq) se obtiene de la transformación de la gráfica tradicional del EEG de voltaje (microvolts) en función del tiempo (s), en una gráfica de la potencia (μV^2) en función de la frecuencia (Hertz). El espectro de potencia es una función de la frecuencia y proporciona la magnitud de la amplitud

de las diferentes bandas de frecuencia. A través del EEG de frecuencias se transforma el EEG en sus componentes de frecuencia (Lopes da Silva, 1999; Ricardo Gracell, Fernández Bouzas, Harmony y Ballesteros, 2002) (Figura 5).

Una de las formas para efectuar el análisis de frecuencia del EEG es mediante la transformada rápida de Fourier (Cooley y Tukey, 1965). El análisis de Fourier es la representación de una función periódica como una serie de Fourier, la cual es sumatoria de funciones senoidales y cosenoidales que componen a una señal determinada. Por convención el seno y coseno para una determinada frecuencia se juntan para proporcionar información acerca de la magnitud en que esa frecuencia está presente en la señal. Ésta magnitud se denomina potencia y se grafica en función de la frecuencia para obtener el espectro de potencia (Lagerlund, 2002).

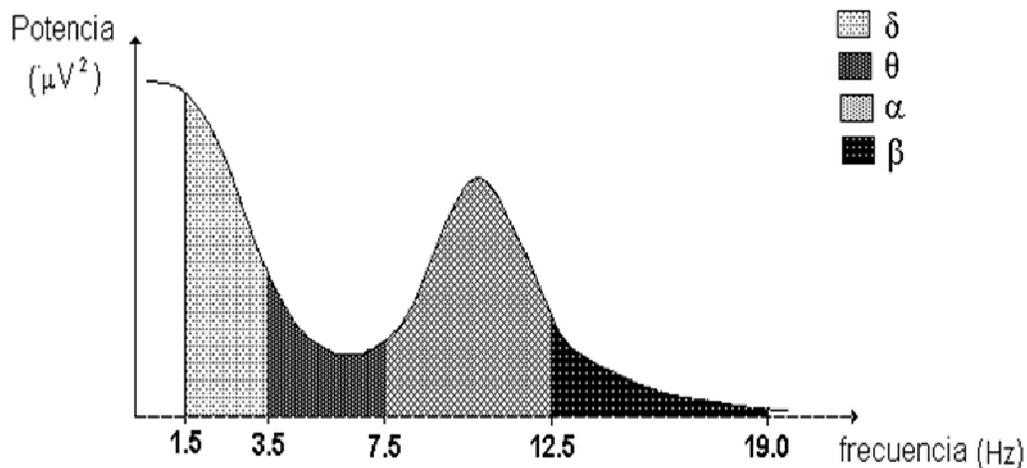


Figura 5. Espectro de Potencia. Se observa el espectro de potencia de los distintos componentes de frecuencia. Tomado de Ricardo Gracell (2004)

La potencia de una señal es el cuadrado de la amplitud, y la fase para cualquier frecuencia; es decir, la proporción de determinada frecuencia que se encuentra en la forma de una onda coseno o seno (Lagerlund, 2002).

El análisis de frecuencias del EEG se puede realizar con las potencias correspondientes a cada frecuencia (análisis de banda estrecha) o en grupos de frecuencias por bandas, para lo cual se utilizan los límites de frecuencia de los ritmos electroencefalográficos (análisis de banda ancha).

En el análisis de frecuencias pueden calcularse las medidas de potencia absoluta (PA), potencia relativa (PR), frecuencia media (FM), relación de potencia y coherencia, para cada una de las bandas y para el espectro total en cada sitio de registro.

Dentro de los parámetros espectrales del EEG más estudiados han sido la PA y PR. La PA se define como la potencia por bandas de frecuencia en cada derivación (John, Pritchep, Friedman y Easton, 1988) y se representa como el área bajo la curva del espectro de potencia. La PA tiene asociado un factor multiplicativo de escala constante que es responsable de una parte considerable de la variabilidad interindividual, el factor de escala global (FEG). Este factor contribuye al 42% de la varianza total del EEG. La sustracción de ese factor de las PA disminuye la variabilidad y mejora la precisión diagnóstica (Ricardo Gracell et al, 2002).

La PR se refiere al porcentaje de actividad en una banda de frecuencia y se calcula como el valor de PA en una banda particular entre la suma de los valores de PA de todas las bandas (John et al., 1988). La frecuencia media es el valor de la frecuencia que se divide en dos mitades del área bajo la curva de todo el espectro o de una banda. La relación de potencia es el cociente de las potencias absolutas entre dos derivaciones cualesquiera y es una medida de la simetría entre los valores de potencia de dichas derivaciones. La coherencia es una medida de la covariación de los espectros correspondientes a dos derivaciones. Los valores de estas medidas pueden tener una presentación compacta en forma de mapa topográfico sobre el cuero cabelludo (Ricardo Gracell, 2004).

Al realizar un análisis de banda estrecha se obtienen las frecuencias de una ventana de tiempo generalmente es de 2.56 s, por lo que se realiza la división de 1

entre el período, en este caso 2.56 s y se obtiene como resultado 0.39 ciclos por segundo, por lo que a la primera frecuencia que es de 0.781 Hz se va a ir aumentando 0.781 Hz, hasta la última frecuencia que es de 18.750Hz para tener un total de 24 frecuencias, de cada una de las derivaciones. De esta forma se realiza el análisis cuantitativo del EEG de banda estrecha, con lo cual se puede comparar la potencia obtenida en determinadas frecuencias de una derivación (Ricardo Gracell, 2004).

El análisis tiempo-frecuencia es otro tipo de análisis del EEG cuantitativo, éste provee información acerca de la frecuencia en relación al tiempo. El análisis tiempo-frecuencia ha sido muy útil en el análisis de la actividad eléctrica cerebral del paciente con epilepsia para localizar la fuente de las crisis. Los métodos utilizados son la transformación de Fourier de corto tiempo para incrementar la resolución temporal, el análisis tiempo-frecuencia y el filtro de Kalman (Thakor y Tong, 2004).

En sujetos normales los diversos parámetros del análisis cuantitativo del EEG referidos previamente, se mantienen con escasa variación cuando son comparados en periodos relativamente cortos de tiempo, por lo esta técnica resulta ideal para detectar las modificaciones de la actividad eléctrica cerebral en respuesta a diversas intervenciones, estados o enfermedades como la epilepsia.

Los estudios realizados sobre alteraciones en la actividad de base del EEGq en pacientes con epilepsia, reportan anormalidades generalizadas caracterizadas por una reducción de la potencia absoluta en la banda alfa, una desviación del pico espectral alfa hacia frecuencias más bajas (hallazgo más frecuente en la epilepsia del lóbulo frontal) y un incremento en la potencia de la banda theta (hallazgo más frecuente en la epilepsia del lóbulo temporal), anormalidades coincidentes con la localización de los EEI en el EEG (Díaz et al., 1998).

C. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL (EMT)

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una herramienta no invasiva para la estimulación del tejido cerebral. La EMT fue introducida por Barker (1985), fue presentada como una técnica no invasiva y no dolorosa que permite activar la corteza motora humana y evaluar la integridad de la vía corticoespinal.

La EMT se basa en el principio de inducción electromagnética (Faraday, 1838) según el cual todo campo magnético induce un campo eléctrico (diferencia de potencial entre dos puntos). En la EMT se usa una bobina ubicada sobre el cráneo que genera pulsos magnéticos de una corta duración (100-300 μ s.) de aproximadamente 1.5 a 2.0 Teslas de intensidad (Hoffman y Cavus, 2002). Los campos magnéticos pasan a través del cráneo fácilmente, induciendo campos eléctricos que estimulan pequeñas regiones cerebrales de un diámetro aproximado de 2 a 3 cm (Cohen et al., 1990), con una profundidad de penetración de aproximadamente 2 a 2.5 cm dependiendo del tamaño y forma de la bobina utilizada. Las bobinas en forma de ocho tienen mayor profundidad de penetración y mayor focalización de la estimulación que las bobinas circulares (Rudiak y Marg, 1994). Los pulsos magnéticos de EMT producen una despolarización neuronal o un cambio en el potencial transmembranal en el sitio de estimulación (Barker, 2002) (Figura 6).

1- Mecanismo de la EMT

La EMT tiene dos efectos en las neuronas: un efecto directo de la corriente eléctrica inducida sobre los axones y un efecto indirecto por la acción sináptica de las neuronas estimuladas (Lemon, 2002). Estos efectos se han observado estimulando eléctricamente la corteza motora primaria y registrando la respuesta del tracto piramidal en particular de motoneuronas espinales de la médula espinal, encontrándose dos tipos de ondas las ondas D y las ondas I. Se denomina onda directa (D) a la respuesta rápida, positiva y temprana que se da secundaria a la estimulación de la corteza motora por estimulación directa del segmento inicial de los axones de las células piramidales (cono axónico). Es en ésta zona donde

existe una mayor concentración de canales de Na^+ dependientes de voltaje que permiten que la corriente fluya hacia dentro de la neurona y se generen potenciales de acción ortodrómicos y antidrómicos (Patton y Amassian, 1954; Stuart, Schiller y Sakmann, 1997).

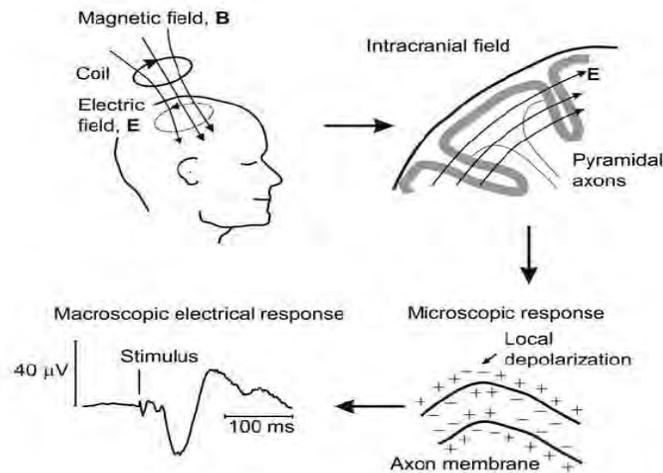


Figura 6. Mecanismo de acción de la EMT. Se observa el campo magnético y el campo eléctrico inducido por la EMT, los axones perpendiculares al campo eléctrico inducido donde se genera una despolarización local, registrándose una respuesta macroscópica eléctrica evocada por la EMT. Modificado de Ruohonen e Ilmoniemi (2002).

Existe una serie de respuestas indirectas que posteriores a la onda D que se denominan ondas indirectas (I) tardías de latencia variable (1-2 ms dependiendo de onda D) que se dan por la activación trans-sináptica indirecta de las mismas neuronas de la vía corticoespinal (Patton y Amassian, 1954; Kernell y Wu, 1967). La fuente de éstas ondas es la red de interneuronas corticales que hacen sinapsis con las neuronas piramidales así como fibras colaterales de otras neuronas piramidales (Lemon, 2002).

Respecto a la actividad evocadas por pulsos únicos de EMT se han descrito ocho respuestas asociadas a pulso único de EMT sobre la corteza primaria motora: N15 (deflexión negativa del vertex a los 15 ms del estímulo), P30, N45, P55, N100, P180 y N280 (Komssi et al., 2002). No se conoce el origen de estas deflexiones,

excepto para el componente N45 que se ha localizado en el surco central ipsilateral a la estimulación (Paus, Sipila y Strafella, 2001).

2- Tipos y usos de EMT

La EMT puede ser aplicada a través de pulsos sencillos de estimulación, pares de estímulos, o como trenes de estímulos repetitivos (Kobayashi y Pascual-Leone, 2003). Puede tener usos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos en distintas enfermedades causadas por alteraciones en la excitabilidad cortical.

Dentro de los usos diagnósticos, la EMT de pulsos únicos puede ser utilizada para obtener los potenciales evocados motores (PEM) de los músculos de las extremidades contralaterales a la estimulación cortical motora. A través de los PEM puede determinarse las características de la conducción de la vía corticoespinal (Kobayashi y Pascual-Leone, 2003), así como evaluar el grado de excitabilidad de la corteza motora (Kinoshita et al., 2005). La EMT de pulsos únicos también puede usarse para obtener tiempos centrales de conducción motora, que miden la diferencia de latencia entre los potenciales motores evocados inducidos por la estimulación de la corteza motora y aquellos evocados por estimulación espinal (Kobayashi y Pascual-Leone, 2003). El umbral motor refleja la excitabilidad de la corteza motora y se define como la mínima intensidad de estimulación requerida para provocar potenciales motores evocados de más de 50 μ V de amplitud en cuando menos 50% de ensayos sucesivos (Rossini et al., 1994). Por último con la EMT de pulso único es posible determinar el umbral a fosfenos que evalúa la excitabilidad cortical del lóbulo occipital (Mulleners, Chronicle, Palmer, Koehler y Vredevel, 2001).

A través de la EMT de pares de estímulos se pueden estudiar las interacciones interhemisféricas. Un primer estímulo por encima del umbral es aplicado a la corteza motora de un hemisferio y después de un intervalo corto de tiempo (4-30 ms), un segundo estímulo es aplicado a la corteza motora del segundo hemisferio. Con esta técnica es posible examinar las interacciones interhemisféricas y los tiempos de conducción transcallosa (Ferber et al., 1992).

Finalmente, con la EMT repetitiva (EMTr) que utiliza trenes de estímulos, se puede modificar la excitabilidad neuronal y obtener resultados terapéuticos para trastornos de excitabilidad cerebral (Kinoshita et al., 2005).

D. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA (EMTr)

La EMTr es un tipo de EMT que se utiliza para modificar la actividad neuronal (Hoffman y Cavus, 2002) y modular la excitabilidad cortical (Kinoshita et al., 2005), induciendo inhibición o facilitación dependiendo de las variables de estimulación (Kobayashi y Pascual-Leone, 2003).

La EMTr puede ser de dos tipos, cuando se estimula a frecuencias mayores a 5 Hz se dice que es una estimulación a altas frecuencias ó EMTr rápida y; cuando se estimula a rangos menores o iguales a 1 Hz se habla de estimulación de baja frecuencia o EMTr lenta (Hoffman y Cavus, 2002). Frecuencias bajas de EMTr, en el rango de 1Hz, suprimen la excitabilidad de la corteza (Chen et al., 1997; Hoffman y Cavus, 2002), mientras que trenes de estimulación de 5 Hz o mas producen aumento en la excitabilidad cortical (Maeda, Keenan, Tormos, Topka y Pascual-Leone, 2000).

1- Mecanismo de la EMTr

Los mecanismos que explican los efectos de la EMTr a altas y bajas frecuencias son la potenciación y depresión a largo plazo (Gustafsson y Wigstrom, 1988; Christie, Kerr y Abraham, 1994; Hoffman y Cavus, 2002).

La EMTr a altas frecuencias produce efectos de potenciación a largo plazo. En animales se ha podido confirmar la potenciación a largo plazo en los experimentos realizados por Bliss y Lomo (1973) quienes estimularon eléctricamente la vía perforante a frecuencias que variaban de 5 a 15 Hz. Los autores observaron la potenciación a largo plazo como un incremento en la amplitud de la respuesta de la población de las células granulares en el área dentada como respuesta a la estimulación eléctrica, registrada a través de electrodos extracelulares, así como

una mayor amplitud de los potenciales posinápticos excitatorios y una disminución de la latencia de la descarga del conjunto de las células granulares.

Con respecto a la EMTr a bajas frecuencias, se sabe que produce efectos iniciales de activación que posteriormente evolucionan a desactivación sostenida (Wang, Wang y Scheich, 1996). La depresión a largo plazo se produce por estimulación eléctrica a bajas frecuencias (0.9 a 1 Hz) directamente aplicada en fibras aferentes, lo que resulta en decrementos duraderos de la transmisión sináptica. La depresión a largo plazo se ha observado en tejido cerebral humano con estimulación eléctrica a bajas frecuencias (1 Hz) durante 15 minutos en la lamina IV. Por el contrario, la potenciación a largo plazo puede ser inducida con estimulación a altas frecuencias (40-100 Hz). La estimulación a bajas frecuencias puede invertir las respuestas sinápticas asociadas a estimulación a altas frecuencias, lo que se conoce como depotenciación (Chen et al., 1996).

La demostración de mecanismos de potenciación a largo plazo en humanos se ha realizado principalmente en la corteza motora primaria (M1) con un método conocido como estimulación asociativa intervencional pareada (EAIP). Este método consiste en la aplicación repetitiva de estímulos eléctricos aferentes al nervio mediano, pareados con EMT de pulsos únicos sobre el sitio de la corteza motora óptimo de activación del músculo abductor *pollicis brevis*; generando así eventos sincrónicos en M1. Al obtener potenciales evocados motores después de este procedimiento se ha observado un aumento de los mismos posterior a la EAIP. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que existen mecanismos de potenciación a largo plazo que subyacen a la plasticidad cortical inducida por la EAIP en la corteza motora humana (Stefan, Kunesch, Benecke, Cohen y Classen, 2002).

En cuanto a la demostración de depresión a largo plazo en humanos un trabajo pionero es el realizado por Chen et al. (1996). En este trabajo estudiaron los efectos de la EMTr de baja frecuencia sobre la excitabilidad de la corteza motora en humanos. Los autores utilizaron dos frecuencias de estimulación; 0.1 Hz durante 1 hora y 0.9 Hz por 15 minutos, ésta última frecuencia similar a los

parámetros utilizados para inducir depresión a largo plazo. El primer tipo de estimulación no modificó la excitabilidad cortical, sin embargo, con el segundo tipo de estimulación se produjo una leve disminución en la amplitud de los potenciales evocados motores de un 19.5%. Esta disminución de la excitabilidad cortical duró al menos hasta 15 minutos después de la estimulación.

2- Efectos de la EMTr

En términos de hallazgos de neuroimagen, particularmente de la Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) y la Imagen por Resonancia Magnética Funcional (IRMf) se ha encontrado que la activación en la corteza motora aumenta después de la EMTr a 1 Hz (Fox et al. 1997; Bohning et al.1999). Otros estudios han detectado disminución en el flujo cerebral y metabolismo en el área estimulada después de estimulación con EMTr de baja frecuencia y aumento del metabolismo posterior a la EMTr de alta frecuencia respectivamente (Siebner et al., 1998).

Por otra parte, se ha demostrado que los efectos inhibitorios de la EMTr de baja frecuencia pueden ser propagados a otras regiones que no son directamente estimuladas pero que se encuentran conectadas sinápticamente (Gerschlager, Siebner y Rothwell, 2001).

3- Usos terapéuticos de la EMTr

La EMTr ha sido utilizada, con resultados prometedores, en el tratamiento de diversos trastornos cerebrales para modular los procesos inhibitorios o exitatorios corticales, tales como: mioclonías, distonías, estrés postraumático, alucinaciones auditivas, depresión, enfermedad de Parkinson y epilepsia (Wedegaertner et al., 1997; Allam et al., 2007; Cohen et al., 2004; Chibbaro et al., 2005; Brunelin et al., 2007; Lomarev et al., 2005; Santiago-Rodríguez et al., 2008).

En esta sección se describirán algunos de los trabajos en los que se han estudiado los efectos terapéuticos de la EMTr.

Wedegaertner et al. (1997) estudiaron los efectos de la EMTr lenta aplicada 30 minutos diariamente a pacientes con mioclonía de acción y encontraron que la

amplitud del movimiento se redujo en un 33%, los efectos de la estimulación duraban aproximadamente hasta dos horas después de la sesión de estimulación.

Con respecto a las distonías, se ha encontrado que la EMT con pulsos de estimulación a una frecuencia de 1Hz sobre la corteza premotora con una intensidad del 90% sobre el umbral motor, provocan una reducción del 50% de los síntomas en pacientes con distonía primaria cervical (Allam et al., 2007).

En un estudio doble ciego con grupo control en pacientes con estrés postraumático Cohen et al. (2004) observaron que la EMTr con una frecuencia de 10 Hz a 80% del umbral motor sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha tiene efectos terapéuticos, ya que alivia los síntomas de ansiedad. Así mismo, se encontró una reducción a largo plazo de la sintomatología de alucinaciones auditivas con la EMTr de baja frecuencia sobre la corteza temporoparietal izquierda (Chibbaro et al., 2005).

El tratamiento de la depresión es una de las aplicaciones más estudiadas de la EMTr. Se ha demostrado su eficacia en los trastornos de depresión mayor como una alternativa a la terapia electroconvulsiva. La mayoría de los autores han utilizado EMTr de alta frecuencia aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y en menor grado la derecha, en ambos casos se ha demostrado una disminución en los puntajes de la escala Hamilton para la depresión. La literatura global confirma una mayor eficacia de la EMTr sobre la estimulación fantasma o placebo (sham), 37% en el grupo de los pacientes sometidos a la EMTr activa sobre un 20 % para el caso de la estimulación sham (Brunelin et al., 2007).

En la enfermedad de Parkinson, se ha reportado que estimulación de baja frecuencia (0.2 Hz) aplicada a la corteza frontal al 70% de la intensidad máxima de estimulación mejora los síntomas de la enfermedad de Parkinson (Ikeguchi et al., 2003). Otros estudios han mostrado efectos terapéuticos, de hasta 1 mes de duración, de la EMTr de alta frecuencia (25 Hz) aplicada sobre cuatro áreas corticales (corteza motora y corteza prefrontal dorsolateral izquierda y derecha) al 100% de la intensidad del umbral motor (Lomarev et al., 2005). Sin embargo,

existen estudios que refieren que la EMTr no tiene ningún efecto terapéutico sobre los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson (Fernández del Olmo, Bello y Cudeiro, 2007).

4- EMTr y Epilepsia

Se ha observado que la EMTr a bajas frecuencias para el tratamiento de la epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico produce una reducción significativa de las crisis en algunos pacientes (Tergau, Naumann, Paulus y Steinhoff, 1999). Dentro del mecanismo de acción, se ha sugerido que la EMTr puede tener un mecanismo similar al de la estimulación eléctrica cortical para la supresión de las crisis (Kinoshita et al., 2005), modulando la excitabilidad cortical (Hallett, 2000).

El primer estudio que examinó los efectos de la EMTr en la epilepsia parcial, fue reportado por Steinhoff, Stodieck, Paulus y Witt (1992). Estos autores estudiaron 7 pacientes con focos mesocorticales límbicos a quienes se les administró EMTr sobre el vertex o la corteza frontal inferior. Los autores reportaron una mayor reducción de puntas interictales en el EEG cuando se estimuló el hemisferio contralateral al foco epiléptico que cuando se estimuló el hemisferio ipsilateral al mismo.

Tergau et al. (1999) estudiaron los efectos de la EMTr de baja frecuencia en 9 pacientes con epilepsias refractarias focales. La estimulación se realizó durante 5 días consecutivos. Los parámetros de estimulación fueron dos trenes de 500 pulsos a 0.33 Hz. Se observó una mejoría en la frecuencia y severidad de las crisis en 8 de los pacientes y un porcentaje de reducción de crisis del 36.6% a las 4 semanas post EMTr. De acuerdo a los autores, la EMTr es un tratamiento que mejora temporalmente la frecuencia y severidad de las crisis concluyendo que el mecanismo fisiológico subyacente puede ser la inducción de una depresión alargo plazo inducida por la estimulación.

En otro estudio, utilizando ratas como modelo experimental de epilepsia, Akamatsu et al. (2001) encontraron que la EMTr de baja frecuencia redujo la susceptibilidad de las ratas para presentar crisis inducidas por pentylenetetrazol.

Dentro de los estudios en epilepsia y EMTr tenemos resultados variables, por ejemplo en un estudio realizado por Theodore et al. (2002) no se encontraron diferencias significativas al comparar los efectos de la EMTr a 1 Hz de estimulación contra los efectos de estimulación fantasma en pacientes con epilepsia parcial o focal.

Contrario a los resultados anteriormente mencionados Daniele et al. (2003); estudiando los efectos de la EMTr a 0.5 Hz, 90% supraumbral en 4 pacientes, 2 con focos frontales y 2 con focos múltiples; encontraron una reducción significativa en frecuencia y severidad de crisis en el caso de pacientes con focos bien localizados. Sin embargo no se observaron cambios en los dos pacientes con focos múltiples.

Así mismo, Brasil-Neto et al. (2004) realizaron un estudio para determinar los efectos de la EMTr a 0.3 Hz, 5% por debajo del umbral motor en 5 pacientes con epilepsia refractaria focal (2 pacientes con focos temporales y tres frontales). Los pacientes fueron sometidos al tratamiento de EMTr durante una semana. En todos los pacientes se observó una reducción significativa del promedio de crisis al día de 22.8%. Los autores concluyen que pacientes con lesiones corticales focales podrían beneficiarse de este tratamiento, mencionan que probablemente existan mejores resultados de la estimulación en pacientes con focos neocorticales. A este respecto, Kinoshita et al. (2005) coinciden con ésta opinión, mencionando que existen mejores resultados en casos neocorticales que en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal, por la proximidad de la bobina al foco epiléptico. Con el objetivo de determinar los efectos de la EMTr en pacientes con epilepsia extratemporal, Kinoshita et al. (2005) estimularon siete pacientes con epilepsia refractaria extratemporal con parámetros de estimulación de 0.9 Hz. Los autores compararon la frecuencia de crisis, el umbral motor de reposo y el umbral motor activo, antes y después del tratamiento como medidas del efecto de la

estimulación. Los autores encontraron una reducción de crisis en general del 19.1%, así como una reducción del 35.9% en el caso de crisis parciales complejas (CPC) y 7.4% para las crisis parciales simples (CPS); tendencias favorables, más no significativas. Estos estudios concluyen que la EMTr resultó más efectiva para las CPC que para las CPS. Con respecto al umbral motor, todos los pacientes mostraron valores altos antes de la EMTr y no se observaron cambios significativos después de la EMTr. Los autores proponen que la EMTr es suficiente para suprimir la propagación de las crisis, más no para suprimir la actividad epileptógena del foco epileptico.

Misawa et al. (2005) estudiaron los efectos de la EMTr a 0.5 Hz, 90% por encima del umbral motor en un paciente con epilepsia parcial continua (EPC). Los autores mencionan que inmediatamente después de la estimulación la EPC fue abolida y los efectos duraron hasta 2 meses post estimulación. De acuerdo a los autores, la EMTr es una técnica segura y bien tolerada que disminuye la excitabilidad cortical por lo que es un tratamiento adecuado para las crisis parciales.

Por su parte Fregni et al. (2006) determinaron el efecto de la EMTr en pacientes con epilepsia refractaria y malformaciones corticales. De esta forma, estimularon a 21 pacientes divididos en dos grupos de estimulación: EMTr activa 1200 pulsos a 1 Hz y estimulación placebo. Los autores observaron una disminución de la frecuencia de crisis con la EMTr activa que duró hasta 2 meses después de la estimulación. Encontraron una disminución en el número de descargas epileptiformes inmediatamente después de la EMTr activa, efecto que duró hasta 4 semanas después de la estimulación. Los autores concluyen que la EMTr es un tratamiento alternativo para los pacientes con epilepsia parcial refractaria a tratamiento.

En otro estudio para determinar los efectos de la EMTr como tratamiento coadyuvante para la reducción de crisis, Cantello et al. (2007) estudiaron 43 pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico. Los pacientes fueron sometidos a EMTr a 0.3 Hz, se argumentó que ésta frecuencia en particular incrementa el periodo silente que representa un fenómeno cortical inhibitorio

(Cincotta et al., 2003). Los autores concluyen que la EMTr disminuye significativamente la actividad epileptiforme interictal. Sin embargo, no encontraron una reducción significativa de las crisis con la EMTr.

Joo et al. (2007) también evaluaron los efectos de la EMTr en un grupo de 35 pacientes con epilepsia parcial, estimulando a 0.5 Hz 100% supraumbral. Dividieron a los pacientes en dos grupos, un grupo con 3000 pulsos y otro grupo con 1500 pulsos. Los autores encontraron que no existió una reducción significativa del promedio de crisis por semana. Sin embargo, encontraron un mejor efecto en cuanto a la reducción de crisis para el grupo de pacientes con EMTr de mayor estimulación (3000 pulsos). Así mismo, observaron una reducción significativa en el número de espigas interictales después de la EMTr, grafoelementos epileptiformes que desaparecieron totalmente en 6 pacientes.

Finalmente Santiago-Rodríguez et al. (2008) evaluaron la frecuencia de crisis y el número de EEI en pacientes con epilepsia focal neocortical, antes, durante y después de la EMTr. Para ello, aplicaron EMTr a 12 pacientes, estimulando a 0.5 Hz 110% del umbral motor con un total de 900 pulsos. Se utilizó un análisis de fuentes de corrientes de un EEG de 120 canales para determinar la zona donde se aplicó la EMTr. Este estudio mostró una reducción de la frecuencia de crisis de hasta un 71% durante el periodo de intervención, porcentaje que se redujo a un 50% de reducción de crisis en el periodo de seguimiento. En cuanto a los EEI, se observó una reducción paulatina a lo largo del procedimiento pero no fue significativa.

E. MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL CON EMT

En general, existen un sinnúmero de protocolos distintos en el tratamiento de diversos trastornos neurológicos que se fundamentan en la variación de los parámetros de estimulación, difíciles de comparar entre sí. Esto ha impedido establecer una explicación concreta de la modulación de la actividad eléctrica cerebral.

El monitoreo de la actividad eléctrica cerebral con el EEG durante la EMT es una técnica promisoría que permite relacionar los efectos conductuales con los efectos neurofisiológicos de la estimulación, además de que es un método que hace a la EMT más segura y confiable. Desafortunadamente, el registro del EEG durante la EMT es difícil por el artefacto de la estimulación y la saturación de los amplificadores (Ives, Rotenberg, Poma, Thut y Pascual-Leone, 2006).

Se han realizado estudios en modelos experimentales con el fin de comprender los mecanismos neurobiológicos de la EMTr. Linxia, Zhenggang y Xiaolin (2007) estimularon 15 ratas macho intactas sobre el hueso parietal, 100 pulsos a una frecuencia 0.5 Hz con el 110% del umbral motor en comparación con la estimulación fantasma. Se analizó el EEG en tres momentos, antes de la estimulación, después de la EMTr activa de baja frecuencia y después de la estimulación fantasma. Los autores estimaron el espectro de potencia con el método de Welch y las bandas estudiadas fueron: delta, theta, alfa, beta y gamma. De esta manera, se estimó la potencia absoluta y relativa para cada una de estas cinco bandas. Los autores encontraron diferencias significativas en la dimensión de correlación antes y después de la EMTr de baja frecuencia. Así mismo, reportaron una disminución significativa de la potencia absoluta y potencia relativa de las bandas beta y gamma después de la EMTr. Debido a que la frecuencia beta se ha relacionado con tareas mentales y la gamma con aspectos de procesamiento emocional, los autores concluyen que la EMTr repetitiva puede afectar aspectos mentales y emocionales. Finalmente sugieren que la complejidad de las redes neuronales está reducida después de la EMTr y que los efectos de la EMTr tienen una corta duración.

Se ha establecido que el espectro de potencia del EEG es un parámetro del análisis cuantitativo muy útil en la evaluación de los efectos de la EMTr, así como para la evaluación de los efectos fisiológicos de la estimulación (Boutros et al., 2000). Sin embargo, son pocos los estudios que se han enfocado a estudiar los efectos de la EMTr sobre la actividad eléctrica cerebral evaluados con electroencefalograma cuantitativo y la mayoría de ellos han estudiado los efectos

de la EMTr a altas frecuencias y únicamente en sujetos sanos. Para evaluar los efectos en la actividad eléctrica cerebral de la EMTr existen dos tipos de aproximaciones, evaluar los efectos de la EMTr en la actividad eléctrica cerebral durante la estimulación (efectos on-line) o evaluar los efectos de la EMTr comparando entre la actividad electroencefalográfica antes y después de la EMTr (efectos off-line). Sin embargo la mayoría de los estudios realizados han observado los efectos de la EMT comparando entre el EEG antes y después de la EMT.

En cuanto a los estudios de los efectos de EMTr a altas frecuencias, en un estudio off-line realizado por Graf *et al.* (2001) se estimuló a 8 sujetos sanos, a una frecuencia de 20 Hz a 90% del umbral motor, sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y se encontró una intensa actividad alfa después de la EMTr activa y “fantasma” o “placebo”, mientras que la potencia de las bandas delta y theta disminuyó.

Por su parte Okamura, Jing y Takigawa (2001) encontraron un incremento en el pico de frecuencia con una disminución en el tercer minuto de estimulación a una frecuencia de 10 Hz. Las medias de la potencia absoluta a los 3 minutos de EMTr no difirieron a los anteriores a la estimulación, pero incrementaron uniformemente a los 4 y 5 minutos posteriores a la estimulación. No se observaron cambios en la potencia después de la estimulación.

La EMTr de 10 Hz aplicada sobre la corteza prefrontal izquierda puede ser útil en el tratamiento de la depresión, sin embargo aun no se conocen adecuadamente los mecanismos de acción sobre la actividad electroencefalográfica. A este respecto, Griskova, Ruksenas, Dapsys, Herpertz y Hoppner (2007) realizaron un estudio con el objetivo de investigar los efectos de la EMTr a 10 Hz en comparación con la estimulación “fantasma” o “placebo” en una muestra de 18 sujetos controles sanos. La EMTr activa fue administrada al 110% del umbral motor sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (posición F3 de acuerdo al sistema internacional 10-20). Por el contrario, la estimulación fantasma fue administrada al 90% a 5 cm caudales de F3 sobre el músculo temporal izquierdo,

con el objetivo de no producir despolarización neuronal pero si las sensaciones asociadas a la estimulación. Todos los sujetos fueron sometidos a ambos tipos de estimulación. Los registros del EEG fueron tomados antes y después de ambos tipos de estimulación. Se analizó el espectro de potencia del EEG de acuerdo al principio de modulación compleja, con este método, un componente de frecuencia en particular puede ser detectado y seguido en función del tiempo. Así, se pueden detectar los componentes de frecuencia del EEG (fase y amplitud) y determinar su tiempo de modulación. Los autores encontraron un incremento significativo en la potencia absoluta delta después de la EMTr activa sobre las regiones frontal, central y parietal, incremento significativamente mayor que la estimulación fantasma. La potencia delta de la región central fue significativamente más alta que el de la región parietal. En cuanto a la asimetría del EEG no se detectaron diferencias significativas.

Respecto a los estudios realizados sobre los efectos de la EMTr de bajas frecuencias en la actividad de base del EEG, evaluados mediante parámetros del EEGq, existen tres antecedentes importantes para el presente trabajo, realizados en sujetos sanos.

1) En el primero de ellos, realizado por Strens et al. (2002), se evaluaron los efectos de un tren de 1500 pulsos de EMTr a 1 Hz, 90% del umbral motor activo en 15 sujetos sanos sobre el área motora izquierda. Se comparó la respuesta electroencefalográfica antes, inmediatamente después y a los 25 y 50 minutos de la EMTr. Se encontró una reducción no significativa de la potencia absoluta (PA) de la banda alfa del 6%, así como un incremento significativo en la coherencia ipsilateral, así como en la coherencia interhemisférica de las áreas motoras en la banda alfa. Estos efectos duraron hasta 25 minutos después de la estimulación. Se concluye que la EMTr aplicada sobre áreas motoras modula la asociación de éstas áreas con regiones distantes, ésta modulación involucra la banda alfa, que se cree tiene que ver con actividades inhibitorias (Pfurtscheller, 2003). Los autores sugieren que la EMTr reduce la excitabilidad de la corteza motora a través de un incremento en la asociación cortico-cortical e interhemisférica en la banda alfa.

2) Chen et al. (2003) evaluaron registros de EEG y Electromiográficos (EMG) de 8 sujetos sanos durante diferentes tareas motoras como relajación muscular, movimientos repetitivos del pulgar derecho a una frecuencia de 2Hz, así como contracción tónica. Se evaluaron los efectos posteriores a EMTr a 0.9 Hz por 15 minutos al 90% del umbral motor y sobre la corteza premotora lateral izquierda. Se encontró una reducción de la disminución de la potencia alfa y beta relacionada a la tarea, es decir un incremento de la PA alfa inmediatamente después y un incremento de la PA beta a los 15 minutos de la estimulación sobre la corteza sensoriomotora bilateral y regiones frontocentrales mesiales. Los autores mencionan que éstos resultados pueden deberse a que se da una menor activación de los ensambles neuronales durante la realización de la tarea motora después de la EMTr. Respecto a la coherencia se encontró un incremento de la coherencia de la banda alfa entre áreas motoras relacionado a la tarea. Los autores concluyen que la EMTr de baja frecuencia afecta la conducta neuronal en la activación regional y acoplamiento funcional durante una tarea motora simple.

3) En el último y más reciente estudio se evaluaron los efectos de la EMTr on-line sobre la actividad oscilatoria del EEG en sujetos sanos. Se estimuló la corteza primaria motora izquierda durante 10 minutos con una frecuencia de estimulación de 1Hz. Los resultados indican un incremento en la potencia de todos los ritmos cerebrales, en particular una sincronización en las bandas alfa y beta relacionada inversamente a la amplitud de los PEMs (Brignani, Manganotti, Rossini y Miniussi, 2008). Se ha sugerido que la sincronización alfa puede surgir de fluctuaciones rítmicas de neuronas inhibitorias (Klimesch, Sauseng y Hanslmayr, 2007). Los autores concluyen que la EMTr afecta los mecanismos que regulan la plasticidad sináptica de corto plazo de los circuitos intracorticales, induciendo una reducción de la excitabilidad cortical o un incremento de la inhibición observado como un incremento en la sincronización cerebral.

En relación a la epilepsia, se han realizado escasos estudios que evalúan los efectos de la EMT en la actividad de base de pacientes con epilepsia. Uno de ellos es el realizado por Valentin et al. (2007), quienes evaluaron el uso de las

respuestas del EEG a la EMTr como nueva herramienta para el diagnóstico de la epilepsia parcial. Estos autores realizaron un estudio en 15 pacientes epilépticos con crisis parciales complejas. De esta forma evaluaron las respuestas de la actividad eléctrica cerebral ante uno o varios pulsos de EMT promediando los registros del EEG sincronizados con un pulso único de estimulación magnética. La intensidad de la EMT de pulso único fue establecida de acuerdo al umbral motor de reposo del músculo derecho interóseo dorsal. Los autores registraron un EEG de 21 canales, bloqueando el registro 180 ms antes y 40 ms después de la EMT, para evitar la saturación eléctrica de los amplificadores. El procedimiento era suspendido en caso de que el umbral motor excediera el 55% de la intensidad máxima de estimulación para evitar la saturación del EEG. A todos los pacientes se les estimuló con series de 15 pulsos en diferentes posiciones del cráneo. Estudiaron las respuestas promediadas para identificar diferencias en la amplitud y la morfología en las respuestas del EEG ante la EMT entre posiciones simétricas. Los autores encontraron dos tipos de respuestas en el EEG que clasifican como: respuestas tempranas a la EMT y respuestas tardías. Los autores definen las respuestas tempranas como deflexiones en las bandas theta, alfa y beta, observadas inmediatamente después del periodo de bloqueo del EEG. Estas respuestas tenían distinta amplitud y distribución y fueron registradas tanto en el grupo de los sanos como en el grupo de los pacientes. Las respuestas tardías están definidas en dos grupos: respuestas demoradas y repetitivas. Las demoradas consistían en puntas u ondas agudas parecidas a la actividad epileptiforme detectadas a latencias variadas mayores a los 100 ms y menores a 1s después del pulso de EMT, fueron observadas en 3 pacientes. Las respuestas repetitivas consistían en la aparición de un nuevo ritmo en el EEG, claramente diferente del ritmo de base. Tales ritmos eran considerados repetitivos solo si eran detectadas inmediatamente después de la EMT en al menos tres canales del EEG. Para el caso de las respuestas tardías repetitivas sólo fueron observadas en 9 de los 15 pacientes y en ningún sano. Las respuestas tardías fueron relacionadas con la presencia de epilepsia parcial y predijeron adecuadamente la lateralización de la región epileptogénica en 8 de los 9 pacientes. En seis

pacientes se encontró una congruencia entre la topografía de la región epileptógena y respuestas tardías en el EEG, todos en regiones extratemporales y extrainsulares. Los autores concluyen que el uso de la EMT puede incrementar la sensibilidad diagnóstica del EEG en la epilepsia parcial y en un futuro la EMT podrá emplearse como un procedimiento de activación durante el registro del EEG como es ahora la hiperventilación o la estimulación fótica. Las respuestas tardías son respuestas anormales de la corteza cerebral a la EMT y probablemente estén relacionadas a corteza hiperexcitable debajo del área de estimulación, concluyendo que la EMT es una técnica adecuada para predecir lateralización del foco epileptógeno.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se acepta que la EMTr de alta frecuencia (a más de 1 Hz) causa excitación neuronal, mientras que la EMTr de baja frecuencia (menor de 1 Hz) induce inhibición neuronal. Se ha postulado que estos efectos son mediados por mecanismos de potenciación y de depresión de largo plazo. La epilepsia parcial es una enfermedad que cursa con una zona bien delimita de incremento en la excitabilidad cortical susceptible de ser localizada por medio del registro de EEG y por lo tanto con la posibilidad de ser inhibida por medio de la EMTr. La mayoría de los estudios realizados hasta el momento muestran un decremento en el número de las crisis epilépticas y en la actividad epileptiforme interictal. Se sabe que la actividad sincrónica de diversos grupos neuronales corticales generan diversos patrones de activación y sincronización que pueden ser identificados por medio del análisis cuantitativo del EEG. Son escasos los estudios realizados sobre las modificaciones de la actividad eléctrica cerebral de base en respuesta a la EMTr de baja frecuencia en la modulación de la actividad eléctrica cerebral en general y en particular en pacientes con epilepsia.

El interés del presente trabajo fue evaluar las modificaciones en la frecuencia de crisis, en la frecuencia de eventos epileptiformes interictales así como en la actividad eléctrica cerebral de base por medio del análisis EEG cuantitativo en respuesta a la EMTr a una frecuencia de 0.5 Hz en un grupo de pacientes adultos con epilepsia parcial para así contribuir a un mejor entendimiento de los efectos y mecanismo de acción de la EMTr en la epilepsia.

III. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- 1.- ¿Cuáles son los efectos de la EMTr de baja frecuencia (0.5 Hz) en la frecuencia de crisis en pacientes con epilepsia parcial?
- 2.- ¿Cuáles son los efectos de la EMTr de baja frecuencia (0.5 Hz) en los eventos epileptiformes interictales en pacientes con epilepsia parcial?
- 3.- ¿Cuáles son los efectos de la EMTr de baja frecuencia (0.5 Hz) en el espectro de potencia del EEG en pacientes con epilepsia parcial?

4.-¿Qué relación existe entre las modificaciones del espectro de potencia del EEG posterior a la EMTr de baja frecuencia (0.5 Hz), el número de eventos epileptiformes interictales y el número de crisis epilépticas?

IV. HIPÓTESIS

- 1.- La EMTr de baja frecuencia (0.5 Hz) reducirá la frecuencia de crisis de los pacientes con epilepsia parcial.
- 2.- La EMTr de baja frecuencia (0.5 Hz) reducirá el número y la duración de eventos epileptiformes interictales de los pacientes con epilepsia parcial.
- 3.- La EMTr de baja frecuencia (0.5 Hz) aumentará la potencia absoluta de las bandas alfa y beta en el EEG de los pacientes con epilepsia parcial.
- 4.- Posterior a la EMTr de baja frecuencia (0.5 Hz) existirá una relación inversa entre el incremento de la potencia absoluta alfa y beta, el número de eventos epileptiformes interictales y el número de crisis epilépticas.

V. OBJETIVOS

- 1.- Determinar los efectos de la EMTr de baja frecuencia (0.5 Hz) en el número de crisis de pacientes con epilepsia parcial.
- 2.- Determinar los efectos de la EMTr de baja frecuencia (0.5 Hz) en el número y duración de los eventos epileptiformes interictales en los pacientes con epilepsia parcial.
- 3.- Determinar los efectos de la EMTr de baja frecuencia (0.5 Hz) en el espectro de potencia del EEG en pacientes con epilepsia parcial.
- 4.- Determinar si existe una relación entre las modificaciones del espectro de potencia del EEG posterior a la EMTr de baja frecuencia (0.5 Hz), el número de eventos epileptiformes interictales y el número de crisis epilépticas.

VI. MATERIAL Y MÉTODO

A. DISEÑO DEL ESTUDIO

Con el objetivo de evaluar el efecto de la EMTr en el espectro de potencia de la actividad de base del EEG de pacientes con epilepsia y los efectos terapéuticos en cuanto a reducción de crisis y de eventos epileptiformes interictales; se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, aleatorizado de dos grupos cruzado. Para la realización del estudio se seleccionó un grupo de diez pacientes con diagnóstico de epilepsia focal. La mitad de los pacientes recibió en un primer momento la EMTr activa y la otra mitad de los pacientes la estimulación placebo (Sham) durante 5 días. Dos meses después los pacientes que recibieron EMTr inicialmente, recibieron en segundo lugar la estimulación placebo, también durante 5 días y los pacientes que recibieron la estimulación placebo inicialmente, recibieron EMTr durante 5 días. Se realizó un análisis de la actividad paroxística registrada en el dominio del tiempo con el objetivo de definir la zona irritativa cortical y por tanto la zona a estimular para cada paciente. Se realizaron varios registros de EEG en cada paciente, uno previo a la intervención y uno después de la misma, esto en los días 1, 3 y 5 de cada tipo de estimulación. Además se realizó otro registro de EEG al mes de cada tipo de estimulación. Se evaluó el espectro de potencia de todos los registros, obteniendo la potencia absoluta, la potencia relativa y la frecuencia media de cada una de las bandas de frecuencia en todas las derivaciones (Figura 7).

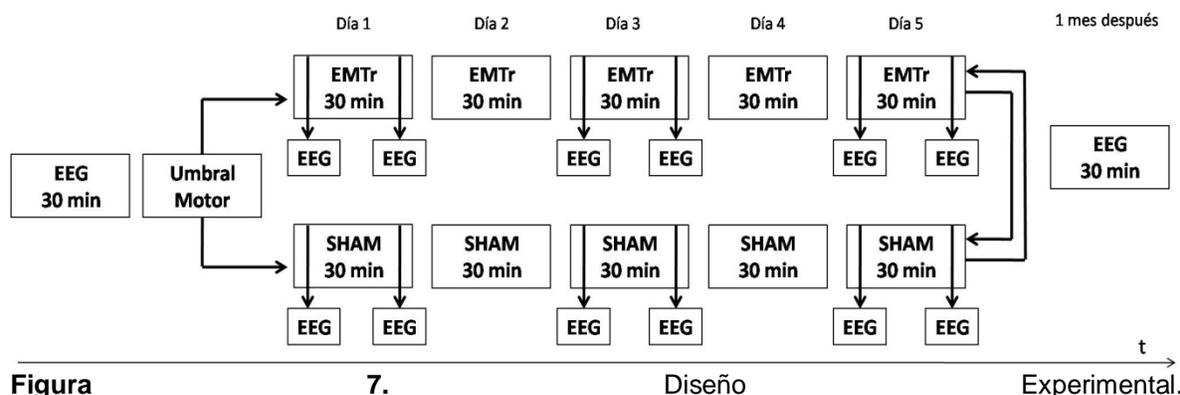


Figura 7. Diseño Experimental.

Se observa el diseño experimental empleado en el presente estudio a lo largo del tiempo (t).

B. SUJETOS

Se incluyeron en el estudio diez pacientes con diagnóstico de epilepsia parcial con tratamiento farmacológico estable a quienes se les aplicó EMTr a 0.5 Hz durante cinco sesiones de 30 minutos en días subsecuentes a una intensidad de 110% del umbral motor en reposo del músculo abductor del pulgar.

1- Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de crisis parciales simples o complejas.
- Con edades de entre 18 y 45 años.
- Con tratamiento farmacológico estable antes, durante y después de la realización del estudio.
- Presentar al menos una crisis al mes.
- Presentar actividad epileptiforme focal en el EEG interictal.

2- Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico de epilepsia generalizada.
- Pacientes que tuvieran algún otro padecimiento neurológico o psiquiátrico.
- Pacientes sin un adecuado control farmacológico.
- Pacientes que tuvieran marcapasos o prótesis metálicas.

3- Criterios de Eliminación

- Pacientes que desarrollaran trastornos psiquiátricos o neurológicos durante la realización del estudio.
- Embarazo durante el periodo de la realización del estudio.
- Pacientes que abandonaran el estudio o que dejaran de asistir a todas las sesiones.

- Pacientes que desarrollaran alguna reacción adversa durante el estudio.

C. PROCEDIMIENTO

La selección de los pacientes con epilepsia se realizó por medio de una entrevista inicial estructurada (Apéndice 1), además de una valoración neurológica. Aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les explicó en lo que consistía el estudio proporcionándoles una hoja de información (Apéndice 2) y los que aceptaron participar, firmaron la carta de consentimiento informado (Apéndice 3), y se les indicó no suspender su tratamiento farmacológico en ningún momento durante la realización del estudio.

Una vez seleccionada la muestra se estableció la línea base. Para la cuantificación del número de crisis antes del tratamiento se proporcionó a cada paciente un calendario de crisis (Apéndice 4) en donde se les solicitó llevar un registro fiel de sus crisis diarias. Para la obtención de la línea base de actividad electroencefalográfica se realizó un registro de EEG a cada paciente con una duración de 30 minutos en reposo con las fases de ojos cerrados, ojos abiertos, hiperventilación y recuperación. Durante todo el registro la intensidad de la luz de la cámara donde se realizó el estudio se mantuvo atenuada y se solicitó a cada paciente permanecer sentado, relajado y en silencio, haciéndoles énfasis en permanecer despiertos durante los registros. Se realizó un análisis de la actividad paroxística registrada en el dominio del tiempo con el objetivo de definir la zona irritativa, y por ende la zona a estimular para cada paciente.

El grupo de los diez pacientes con crisis parciales recibió un tratamiento de EMTr durante 5 días, además de 5 días de estimulación placebo. La asignación de los pacientes a uno u otro grupo de estimulación inicial (EMTr o placebo) se realizó a través del programa de asignación semialeatoria MINIM (Evans, Day y Royston, 2008) basado en el método de minimización, el cuál asegura un balance adecuado de los grupos de acuerdo a diversos factores que afectan la asignación, incluso en muestras pequeñas. Con la minimización, el grupo al que fue asignado cada participante dependió de las características de los participantes anteriormente

asignados. El objetivo de este método es minimizar el desbalance por la influencia de múltiples factores con cada asignación (Altman y Bland, 2005). Las variables o factores de peso introducidos para la asignación fueron: frecuencia de crisis al mes, número de medicamentos antiepilépticos, zona irritativa, tiempo de evolución, número de eventos epileptiformes interictales por minuto, edad y sexo. Los sujetos fueron asignados como se muestra a continuación (Figura 8).

| | TMSACTIVO | PLACEBO |
|----------------------|-----------|---------|
| EPILEPSIA2 | | |
| SEXO: | | |
| HOMBRE | 1 | 2 |
| MUJER | 4 | 3 |
| EDAD: | | |
| MENOS DE 30 | 3 | 4 |
| MAS DE 30 | 2 | 1 |
| FREC CRISIS: | | |
| 8 O MENOS | 3 | 3 |
| MAS DE 8 | 2 | 2 |
| NUMERO DE MAE: | | |
| UNO | 1 | 1 |
| DOS O MAS | 4 | 4 |
| ZONA EPILEPTOGENICA: | | |
| FRONTAL | 2 | 3 |
| TEMPORAL | 3 | 2 |
| TIEMPOEUL: | | |
| MENOS DE 5 AÑOS | 0 | 0 |
| TIEMPOEUL | | |
| MAS DE 5 | 5 | 5 |
| EVENTOSEPILPORMIN: | | |
| MENOS DE 10 | 5 | 5 |
| MAS DE 10 | 0 | 0 |
| Totals : | 5 | 5 |
| Grand Total : | 10 | |

Figura 8. Factores de peso del programa MINIM.

Se observan los 10 pacientes incluidos en el estudio y asignados al azar al grupo de EMT activa o placebo de acuerdo a sus características individuales en los factores de peso: sexo, edad, frecuencia de crisis al mes, número de MAE, zona epileptogénica, tiempo de evolución y EEI por minuto

Umbral Motor

En una segunda sesión se obtuvo el umbral motor del músculo abductor del pulgar con EMT de pulso único. Se solicitó a cada paciente permanecer sentado cómodamente en una silla y se le colocaron tres electrodos en el músculo

mencionado de la mano derecha, dos de registro y uno de referencia. Posteriormente se determinó el *hot-spot*, es decir, la zona específica de la corteza motora primaria de representación correspondiente al músculo abductor del pulgar, aplicando pulsos únicos de EMT a una intensidad de 70%. El establecimiento del umbral motor inició con la máxima intensidad de estimulación (2 teslas que representan el 100%) y fue disminuyendo de 5 en 5%, hasta llegar a la mínima intensidad de estimulación necesaria para evocar un potencial evocado motor (PEM) de por lo menos 50 μ V.

EMTr

Posteriormente se llevó a cabo la aplicación individual de la estimulación. Cada sesión de EMTr consistió en 5 sesiones de 30 minutos cada una con una frecuencia de estimulación de 0.5Hz. Se proporcionaron 900 pulsos de EMTr por sesión. Respecto a la intensidad de estimulación se eligió 110% del UM en reposo del músculo abductor del pulgar derecho. Una intensidad supraumbral que asegura que se tengan cambios en la excitabilidad cortical debidos a la EMTr.

En la estimulación placebo, se estimuló a los pacientes también durante 5 días, una sesión por día, con una bobina placebo que es idéntica a la bobina de EMTr y que produce un sonido similar en el momento de la estimulación, pero que no transmite ningún campo magnético. El sitio de estimulación fue definido por la zona irritativa, es decir, la zona en la que se registraron los eventos epileptiformes interictales.

EEG y Análisis Cuantitativo del EEG

Se realizaron varias evaluaciones a través de registros de EEG, dos evaluaciones diarias en los días 1, 3 y 5 de cada una de las dos variantes de estimulación. Se realizó un registro antes de la estimulación y uno posterior a la misma. El EEG consistió en las siguientes condiciones: 5 minutos en reposo con los ojos abiertos, 25 minutos en reposo con los ojos cerrados, de 30 minutos de duración total. Finalmente se realizó un EEG de seguimiento para todos los participantes

después de 4 semanas del tratamiento de EMTr así como de estimulación placebo.

Para el análisis cuantitativo del EEG se seleccionaron ventanas de los registros con una duración total de 1.5 minutos. Los criterios para la selección de las ventanas fueron: tomar segmentos del registro libres de artefacto por actividad extracerebral, con actividad alfa bien definida indicativa de que el sujeto estaba despierto y ventanas o segmentos libres de eventos epileptiformes interictales. Posteriormente las ventanas fueron procesadas con el programa Track Walcker 5.1.1 con el módulo de análisis cuantitativo el cuál proporciona valores del espectro de potencia de cada una de las derivaciones registradas, así como la PA, FM y PR. Además de mapas z en los que se comparan los valores del sujeto contra sujetos de las mismas características. Posteriormente se exportaron los datos de los electrodos estimulados a un archivo de texto y de ahí se realizó una base de datos en Excel para realizar las comparaciones estadísticas.

Se realizó un análisis de banda ancha comparando los parámetros del EEGq. Se evaluaron los valores de PA, PR y FM de los sitios estimulados de los pacientes en los registros de EEG realizados a los largo del estudio, esto tanto para la EMTr como en la estimulación placebo.

Por otra parte, se cuantificaron los eventos epileptiformes interictales de cada registro, para esto se contabilizaron visualmente tanto en número como su duración total, calculando el promedio de eventos por minuto en cada uno de los registros de EEG obtenidos de los 8 pacientes.

D. MATERIAL

- Estimulador magnético *Magstim Superrapid* con una bobina en forma de ocho, de 90 mm de diámetro y 0 a 2 Teslas de intensidad de estimulación (0-100%).

- Electroencefalógrafo Digital *Neuronic Medicid* de 19 canales.
- 25 Electrodo de disco.
- Pasta conductora Ten 20.
- Alcohol.
- Gasas.
- Algodón.
- Cinta Micropor.
- Programa de software *Track-Walker* 5.1.1

E. ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis estadístico se determinó que las variables tuvieran una distribución cercana a la normal, utilizando para este fin las pruebas de Kolmogorov-Smirnov, curtosis y sesgo. Se efectuó la comparación de las variables: frecuencia de crisis por semana, frecuencia de EEI por minuto, duración de EEI por minuto, y los parámetros del EEGq (PA, PR y FM) de cada banda de frecuencia (delta, theta, alfa y beta) por medio de un ANOVA de medidas repetidas con el programa STATISTICA 8.0 Stat Soft. Inc. 1984-2007. Se tomaron los factores: grupo de estimulación (EMTr o placebo) y el tiempo con 9 niveles (semanas 1 a 4 de línea base, semana 5 de tratamiento y semanas 6 a 9 de seguimiento) para el caso de la frecuencia de crisis. Así como con 7 niveles (antes - después de los días 1, 3, 5 y día 30) en el caso de: la frecuencia de EEI por minuto, la duración de EEI por minuto y las PA, PR y FM del EEGq. Se consideró un nivel de significancia menor a 0.05 para determinar la existencia de diferencias significativas.

VII. RESULTADOS

Se evaluaron 20 pacientes, de los cuales diez no fueron incluidos en el estudio por no haber cumplido con los criterios de inclusión (tres pacientes con diagnóstico de epilepsia generalizada, dos por no haber presentado actividad epileptiforme en el registro de EEG inicial o diagnóstico, tres por no presentar al menos una crisis al mes, una por rebasar el límite de edad y otra por presentar otra patología). Ingresaron al estudio diez pacientes con epilepsia parcial o focal (siete mujeres y tres hombres) con una media de 28.8 ± 9.3 años de edad. Todos con crisis secundariamente generalizadas (CPCSG) con 18.1 ± 10.6 años de evolución de la EP. Se identificaron focos epileptógenos temporales y frontales, cinco derechos y cinco izquierdos en el EEG inicial. En todos los casos se encontró mono y politerapia farmacológica estable con hasta tres medicamentos antiepilépticos por lo menos un mes previo al inicio del estudio. En la Tabla 2 se muestran los datos de los pacientes.

Tabla 2. Características de los pacientes con epilepsia parcial

| Paciente | Edad (años) | Género | Tiempo de evolución (años) | Frecuencia de Crisis al mes | Etiología | Tipo de crisis | Foco epileptógeno | Electrodo Estimulado (10/20) | Tratamiento Farmacológico |
|----------|-------------|--------|----------------------------|-----------------------------|-------------------|----------------|--------------------|------------------------------|---------------------------|
| 1 | 18 | M | 9 | 1 | Sintomática (TCE) | CPC CPCSG | Frontal derecho | F4 | CBZ |
| 2 | 44 | F | 38 | 5 | Criptogénica | CPC CPCSG | Frontal derecho | F8 | AVP, CBZ |
| 3 | 36 | M | 11 | 4 | Sintomática (TCE) | CPC CPCSG | Frontal izquierdo | F7 | OXCZB, LEV |
| 4 | 27 | M | 7 | 25 | Sintomática (TCE) | CPC CPCSG | Temporal izquierdo | T5 | AVP, CBZ, CLZ |
| 5 | 38 | F | 32 | 3 | Sintomática (TCE) | CPC CPCSG | Temporal derecho | T6 | OXCZB, LEV |
| 6 | 21 | F | 12 | 9 | Criptogénica | CPS | Temporal derecho | T4 | AVP |
| 7 | 27 | F | 15 | 14 | Criptogénica | CPC CPCSG | Frontal derecho | F8 | CBZ, DFH |
| 8 | 37 | F | 27 | 22 | Criptogénica | CPC CPCSG | Temporal izquierdo | T5 | AVP, CBZ, CLZ |
| 9 | 18 | F | 18 | 100 | Criptogénica | CPS CPCSG | Temporal izquierdo | T5 | AVP, DFH, PRIM |
| 10 | 22 | F | 10 | 4 | Criptogénica | CPCSG | Temporal izquierdo | T3 | AVP, CBZ |

Nota. M=Masculino, F=Femenino; TCE=Traumatismo Craneoencefálico; CCTCG= Crisis Convulsivas Tónico Clónico Generalizadas; CPC= Crisis Parciales Complejas; CPCSG= Crisis Parciales Complejas Secundariamente Generalizadas; CPS= Crisis Parciales Simples; CBZ=Carbamazepina; AVP=Ácido Valpróico; OXCZB=Oxcarbamazepina; LEV=Levetiracetam; PRIM=Primidona.

De los diez pacientes, ocho concluyeron los dos tipos de estimulación (EMTr y placebo) y no concluyeron el caso 9 la EMTr y el caso 10 la estimulación placebo por lo que no fueron incluidos en el análisis estadístico de ninguna de las variables.

A. UMBRAL MOTOR

Con el objetivo de determinar la intensidad de estimulación individual con un parámetro del 110% de intensidad, se obtuvo el umbral motor (UM) de cada uno de los pacientes. Para obtener el UM se aplicaron pulsos de EMT a diferentes porcentajes de intensidad del estimulador. Después se buscó el sitio de estimulación de la corteza motora donde se generara un potencial evocado motor del músculo abductor del pulgar con una adecuada morfología trifásica, se procedió con una estimulación decreciente, iniciándose con un pulso de 100% de intensidad y disminuyendo de 5 en 5%. El UM se localizó en la intensidad a la cual apareció una respuesta mayor a 50 μ V. En la tabla 3 se muestran las intensidades del UM, la intensidad de estimulación, así como el tratamiento farmacológico de los pacientes. El promedio de la intensidad a la que se encontró el UM en los 10 pacientes fue de 65 ± 3.3 %, por lo que la intensidad de estimulación promedio (110% del UM) para el grupo de los 10 pacientes fue de 71 ± 3.6 %.

B. EFECTO DE LA EMTr SOBRE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

1- Frecuencia de Crisis por Semana

En las cuatro semanas de línea base el promedio de los ocho pacientes fue de 2.4 ± 2.2 crisis por semana. Todos los pacientes presentaron crisis durante ese periodo. Durante la semana de EMTr el número de crisis disminuyó a 1.3 ± 0.9 (44% de reducción). En las semanas de seguimiento posteriores a la EMTr (semanas 6 a 9), se continuó un promedio de 1.3 ± 1.6 crisis por semana y un 44% de reducción de crisis en comparación con el periodo de la línea base.

Durante la semana de intervención con estimulación placebo se encontró un promedio de 3.1 ± 3.5 crisis, que corresponde a un incremento del 21% con respecto a la línea base. En las semanas de seguimiento a la estimulación placebo, se registró un promedio de 1.9 ± 1.94 crisis (20% de reducción).

Para determinar si las modificaciones en el número de crisis fueron significativas se realizó un ANOVA de medidas repetidas, tomando como factores el tipo de estimulación (EMTr o Placebo) y el tiempo (semana 1 a semana 9). Las diferencias no fueron significativas ($F=0.34$, $p=0.94$) (Figura 9).

Tabla 3. Intensidad de Umbral Motor y de Estimulación

| Paciente | Tratamiento Farmacológico | Umbral Motor (%) | Intensidad de Estimulación (%) |
|----------|---------------------------|------------------|--------------------------------|
| 1 | CBZ | 60 | 66 |
| 2 | AVP, CBZ | 65 | 71 |
| 3 | OXCZ, LEV | 65 | 71 |
| 4 | AVP, CBZ, CLZ | 70 | 77 |
| 5 | OXCZ, LEV | 65 | 71 |
| 6 | AVP | 65 | 71 |
| 7 | CBZ, DFH | 60 | 66 |
| 8 | AVP, CBZ, CLZ | 70 | 77 |
| 9 | AVP, DFH, PRIM | 70 | 77 |
| 10 | AVP, CBZ | 65 | 71 |

Nota: CBZ=Carbamazepina; AVP=Ácido Valpróico; OXCZ=Oxcarbamazepina; LEV=Levetiracetam; PRIM=Primidona.

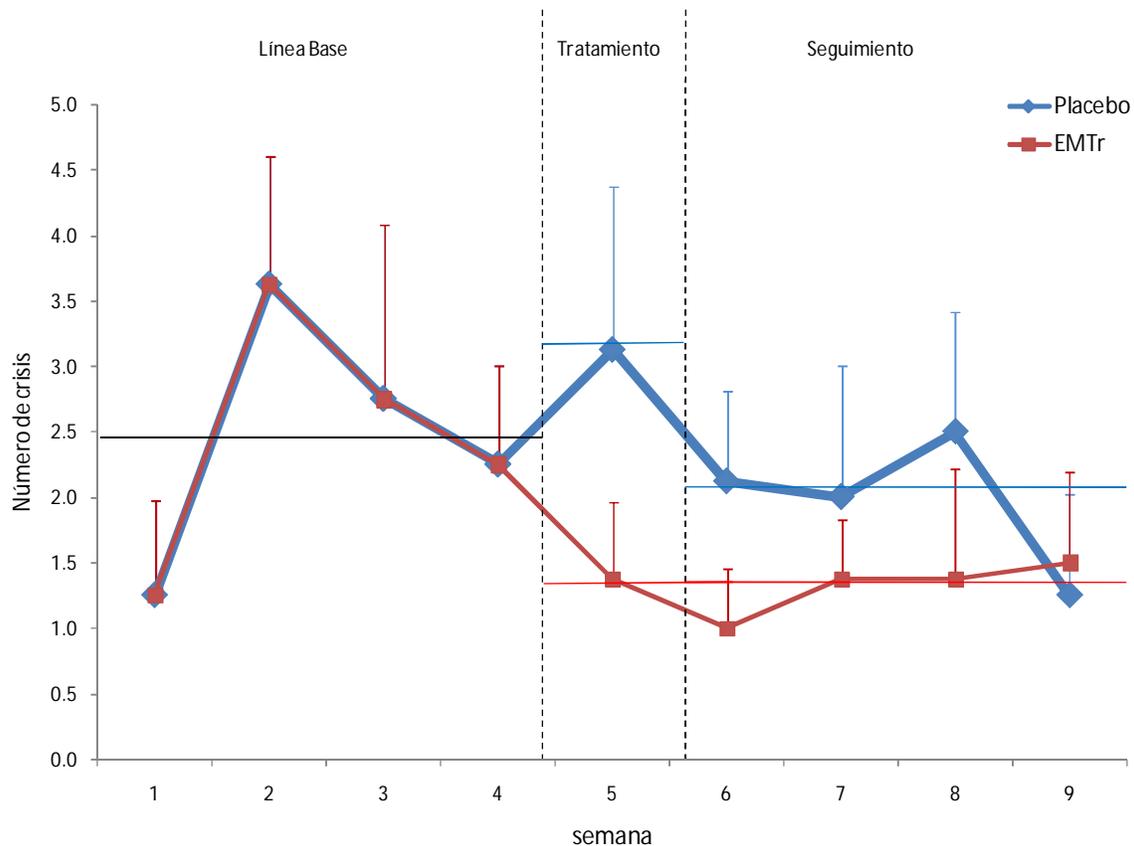


Figura 9. Frecuencia de crisis por semana durante la Línea Base, Tratamiento y Seguimiento en la EMTr y la Estimulación Placebo. Se observan los promedios de crisis con una línea horizontal: en la Línea Base (negro), así como en los periodos de tratamiento y seguimiento de la EMTr (rojo) y placebo (azul). Las diferencias encontradas no fueron significativas ($p = 0.94$).

2- Pacientes que respondieron a la EMTr

Se realizó un análisis de los pacientes que respondieron a cada uno de los tratamientos (EMTr y Placebo), utilizando como criterio de respuesta la reducción de crisis durante y/o después del tratamiento. Durante la semana de tratamiento se encontraron 5 pacientes que respondieron a la EMTr (62.5%) contra 4 pacientes que respondieron al placebo (50%). Durante la semana 6 de seguimiento se encontraron 5 pacientes que continuaron con una reducción de crisis ante la EMTr (62.5%) contra 3 en el placebo (37.5%). En la semana 7 de seguimiento se encontraron 4 pacientes que respondieron a la EMTr (50%) contra 5 en el placebo (62.5%). En la semana 8 de seguimiento 7 pacientes respondieron ante la EMTr mostrando una reducción de crisis (87.5%) contra 4 en el placebo

(50%) y finalmente en la semana 9 de seguimiento 5 pacientes respondieron a la EMTr (62.5%) y 6 en el placebo (75%).

Para determinar si las diferencias en el número de pacientes que respondieron con una reducción de crisis ante uno u otro tratamiento fueron significativas se realizó una Chi Cuadrada y ninguna diferencia resultó significativa ($p=0.18$) (ver Tabla 4 y Figura 10).

Tabla 4. Respuesta Individual en la frecuencia de crisis

| Paciente | Edad | Sexo | Tiempo de Evolución | MFC Línea Base | MFC seguimiento | | MFC seguimiento | |
|----------|------|------|---------------------|----------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|
| | | | | | FC durante | FC durante | FC durante | FC durante |
| | | | | | EMTr | | PLACEBO | |
| 1 | 18 | M | 9 | 0.25 | 0 (↓100%) | 1.75(↑600%) | 0(↓100%) | 0(↓100%) |
| 2 | 44 | F | 38 | 1.25 | 4(↑220%) | 2.5(↑100%) | 1(↓20%) | 2.25(↑80%) |
| 3 | 36 | M | 25 | 1 | 0(↓100%) | 1.75(↑75%) | 4(↑300%) | 5.75(↑475%) |
| 4 | 27 | M | 20 | 6.25 | 0(↓100%) | 1.75(↓72%) | 2(↓68%) | 0(↓100%) |
| 5 | 38 | F | 32 | 0.75 | 1(↑33%) | 0.5(↓33%) | 3(↑300%) | 0.75(0%) |
| 6 | 21 | F | 14 | 3 | 0(↓100%) | 0(↓100%) | 11(↑267%) | 2.25(↓25%) |
| 7 | 27 | F | 15 | 1.75 | 3(↑71%) | 2(↑14%) | 4(↑129%) | 3.5(↑100%) |
| 8 | 37 | F | 27 | 5.5 | 3(↓45%) | 0.25(↓95%) | 0(↓100%) | 1.25(↓77%) |

Nota: M=masculino, F=femenino, FC=frecuencia de crisis por semana, MFC=promedio de crisis por semana durante la línea base y durante el seguimiento, ↑=aumento de crisis, ↓=reducción de crisis.

3- Pacientes con una respuesta de más del 50% de reducción de crisis

Se realizó un análisis de los pacientes que respondieron a cada uno de los tratamientos (EMTr y Placebo), ahora utilizando como criterio una respuesta de reducción de crisis del 50% o más durante y/o después del tratamiento. Durante la semana de tratamiento se encontraron 4 pacientes con un porcentaje de reducción de crisis de más del 50% ante la EMTr (50%) contra 3 pacientes que respondieron así al placebo (37.5%). Durante la semana 6 de seguimiento se encontró esta misma proporción de pacientes. En la semana 7 de seguimiento se encontraron 4 pacientes que respondieron a la EMTr (50%) contra 5 en el placebo (62.5%). En la semana 8 de seguimiento se encontraron 6 pacientes que respondieron a la EMTr (75%) contra 4 en el placebo (50%) y finalmente en la semana 9 de seguimiento 5 pacientes que respondieron a la EMTr (62.5%) y 5 en el placebo (62.5%), ninguna diferencia resultó significativa ($p=0.30$) (ver Figura 10).

4- Pacientes con una reducción total de crisis

Se realizó un análisis de los pacientes en los que se encontró una respuesta de reducción total de crisis durante y/o después de cada uno de los tratamientos (EMTr y Placebo). Durante la semana de tratamiento se encontraron 4 pacientes con una reducción total de crisis en la EMTr (50%) contra 2 pacientes en el placebo (25%). Durante la semana 6 de seguimiento se encontraron 3 pacientes con una reducción total de crisis en los dos tratamientos (37.5%). En la semana 7 de seguimiento se encontraron 3 pacientes que respondieron a la EMTr (37.5%) contra 4 al placebo (50%). En la semana 8 de seguimiento se encontraron 4 pacientes que respondieron a la EMTr (50%) contra 3 al placebo (37.5%) y finalmente en la semana 9 de seguimiento 4 pacientes con una reducción total de crisis en los dos tratamientos (50%), ninguna diferencia resultó significativa ($p=0.30$) (Figura 10).

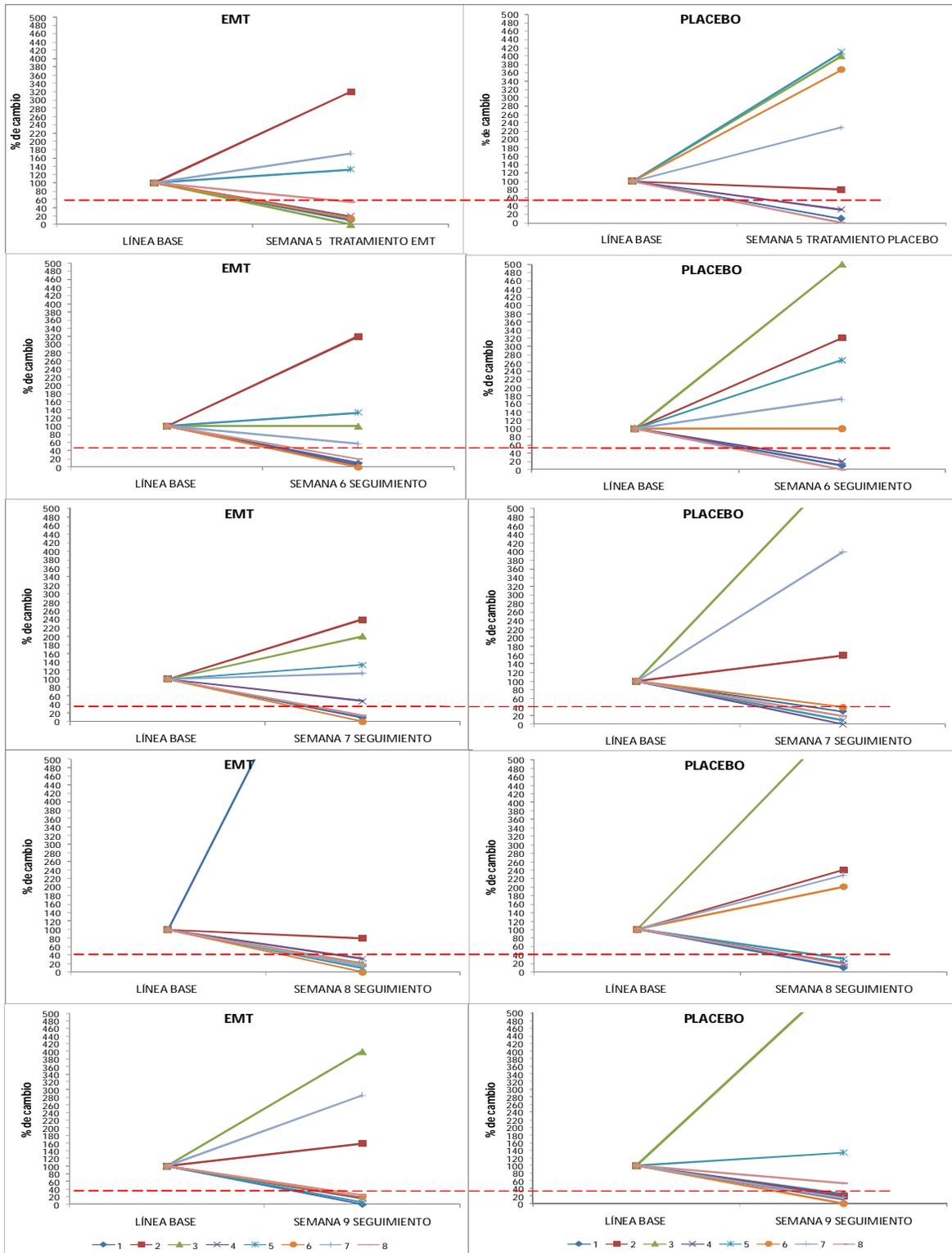


Figura 10. Porcentajes de cambio (aumento/reducción) de crisis por paciente (1 al 8), considerando su promedio de crisis en la línea base como el 100%, durante la intervención (primera fila) y semanas de seguimiento 6 a 9 (filas subsiguientes). Los casos por debajo de la línea roja horizontal presentaron un porcentaje mayor al 50% de reducción de crisis.

5- Análisis de Conglomerados

Con el análisis estadístico de “Conglomerados” por el método de K medias se encontró que dentro de las variables consideradas, aquellas que permiten hacer una división en dos grupos (los pacientes que responden o no a la EMTr) son: el tiempo de evolución (F=59.13, p=0.0001) y la edad de los pacientes (F=12.71, p=0.009). A través de este análisis se obtuvieron dos grupos (Figura 11). Los pacientes 1, 3, 4, 6 y 7 formaron el primer grupo con mejores respuestas a la EMTr ya que presentaron menos crisis durante la semana de EMTr (0.6 crisis), menores tiempos de evolución (11.2 años en promedio), menores edades (25.8 años), así como edades de inicio de la epilepsia mayores (14.6 años).

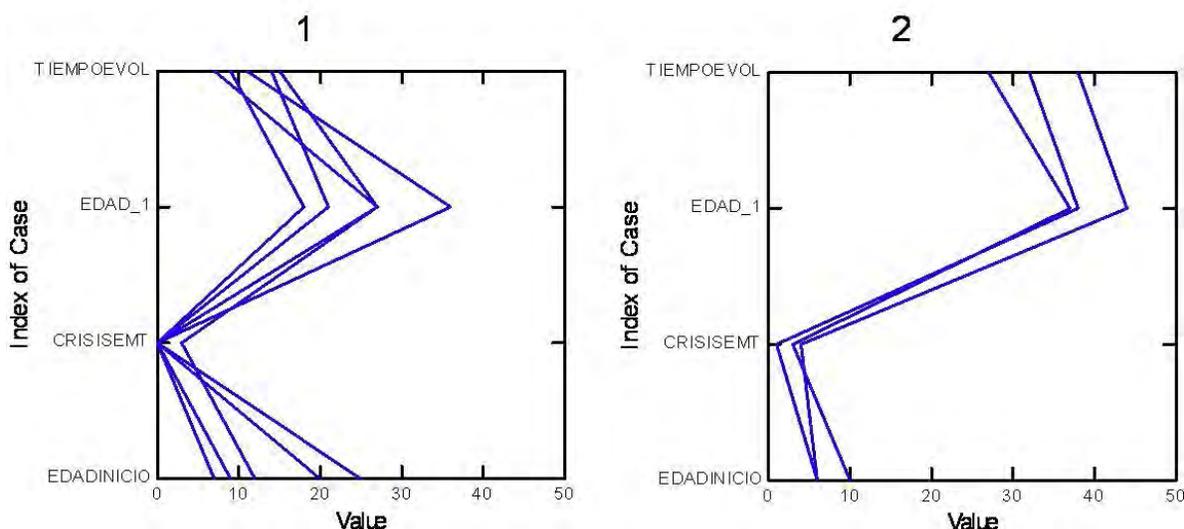


Figura 11. Gráfica de distancias en donde se observa la división de los casos en dos grupos (1 y 2), el eje de las x representa la distancia y el eje de las y las variables incluidas en el análisis de conglomerados. Se observa la línea de cada caso en las variables relacionadas con la formación de los grupos (grupo 1: casos 1, 3, 4, 6 y 7 que respondieron a la EMTr, menores tiempos de evolución, menores edades, mayores edades de inicio; grupo 2: casos 2, 5 y 8 que no respondieron a la EMTr, mayores tiempos de evolución, mayores edades, menores edades de inicio).

C. EFECTO DE LA EMTr SOBRE LOS EVENTOS EPILEPTIFORMES INTERICTALES.

Se realizaron registros de EEG a lo largo del estudio, uno previo al tratamiento (EMTr o estimulación placebo) con el objetivo de establecer la línea base y uno posterior al mismo, esto para los días 1, 3 y 5 de cada uno de los grupos con estimulación placebo y con EMTr. Además se realizó un nuevo registro de EEG a los 30 días de la estimulación. Se obtuvieron un total de 14 EEGs de cada uno de los 8 pacientes. En cada registro se cuantificó el número de EEI.

Respecto a la actividad paroxística epileptiforme, se evaluaron dos variables en el EEG, la primera fue la frecuencia de EEI por minuto y la segunda la duración de cada uno de éstos. Se observaron puntas, ondas agudas y ondas lentas de distribución frontal y temporal del lado derecho o izquierdo durante las 14 evaluaciones de cada paciente (Figura 12).

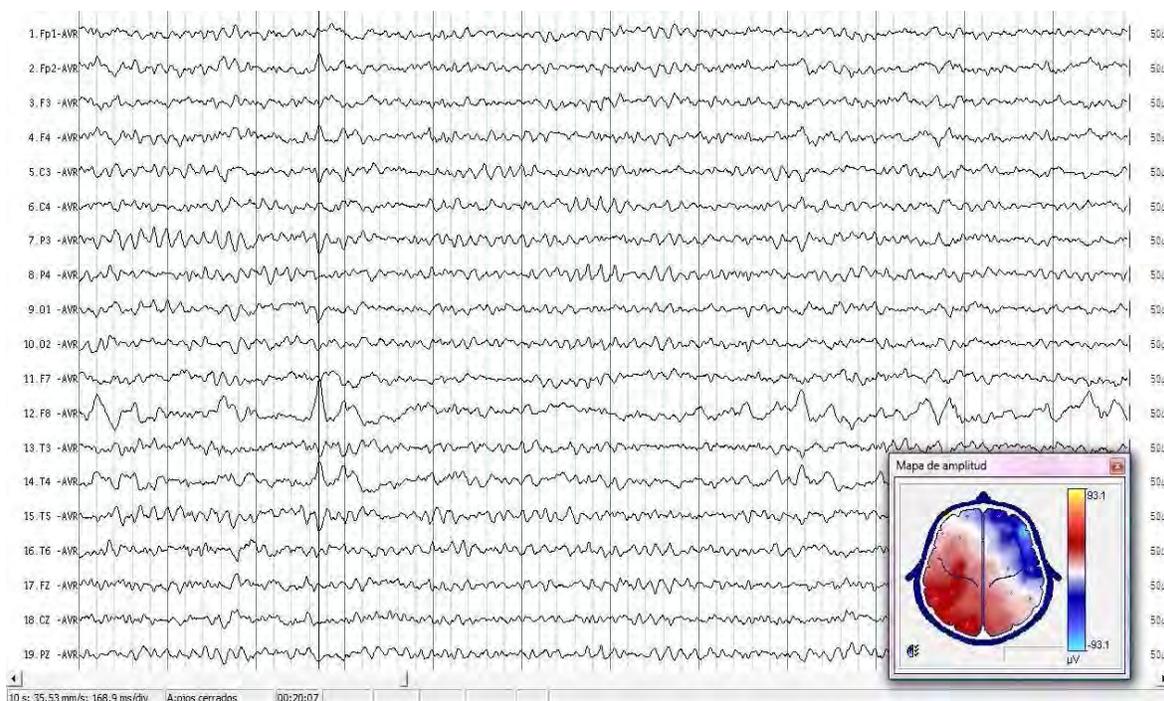


Figura 12. Paciente con epilepsia parcial frontal derecha, se observan ondas agudas y ondas lentas en las derivaciones F8, T4 AVR.

1- Frecuencia de Eventos Epileptiformes Interictales

Con respecto a los efectos de la EMTr sobre la frecuencia de EEI en el día 1 antes de la EMTr (línea base) se registraron 3.25 ± 3.28 EEI. En el registro pos-

estimulación de ese mismo día 3.16 ± 2.55 EEI, reducción discreta del 2.76%. En el tercer día antes de la EMTr la frecuencia de EEI aumentó a 4.56 ± 3.1 (40.3%), y después de la EMTr disminuyó a 3.27 ± 2.89 (incremento de 0.61%). En el quinto día antes de la EMTr la frecuencia de EEI aumentó a 4.89 ± 3.74 (50.46%) y después de la EMTr disminuyó a 3.59 ± 3.16 (incremento de 10.46%). Finalmente en la fase de seguimiento, 30 días después de la EMTr, se encontró un incremento a 4.34 ± 2.24 EEI (33.53%).

Cuando los pacientes recibieron estimulación placebo se registró un promedio de 6.16 ± 6.07 EEI en la línea base y después del primer día una reducción a 5.95 ± 7.09 EEI (3.40%). En el tercer día antes de la estimulación se registró un aumento a 6.51 ± 5.2 EEI (5.68%) y después de la estimulación una reducción a 5.78 ± 5.04 EEI (6.16%). En el quinto día antes de la estimulación se registró una reducción a 4.16 ± 2.7 EEI (32.46%) y después de la estimulación una reducción a 3.73 ± 2.19 EEI (39.44%). Finalmente en la fase de seguimiento se encontró una reducción a 3.92 ± 3.07 EEI (36.36%).

Se observaron dos respuestas distintas: una inmediata de reducción de EEIM en los dos tipos de estimulación (EMTr y placebo) y una respuesta a largo plazo de incremento de la frecuencia de EEIM de hasta un 40 y 50%, durante los registros tomados en el tercer y quinto días respectivamente, específicamente antes de la EMTr. Este incremento perdura hasta un mes después de la EMTr (ver Figura 13). Sin embargo, con el ANOVA de medidas repetidas tomando como factores el tipo de estimulación (EMTr o Placebo) y el tiempo (antes día 1, después día 1, antes día 3, después día 3, antes día 5, después día 5 y día 30), no se observaron diferencias significativas ($F=0.714$, $p=0.63$) (Figura 13).

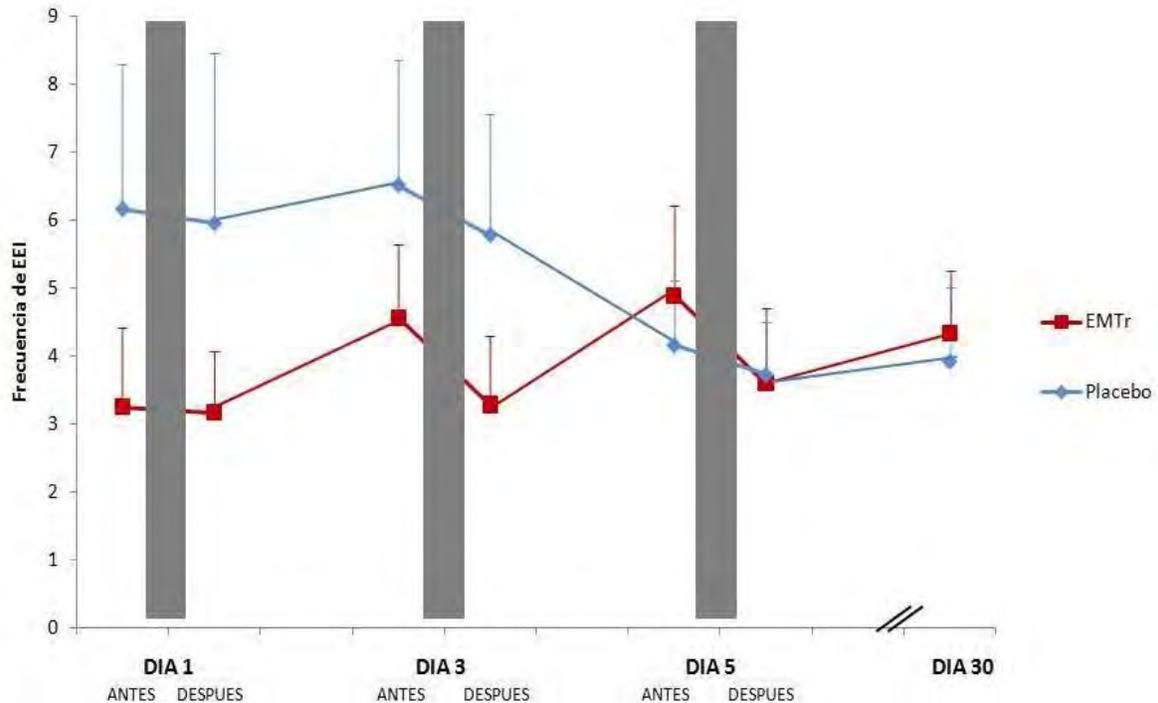


Figura 13. Frecuencia de eventos epileptiformes interictales por minuto (EEIM) en cada registro realizado antes y después de los días 1, 3, 5 y 30 de EMTr comparados contra la Estimulación Placebo. Las intervenciones con EMTr o placebo están representadas por las barras grises. Las diferencias encontradas no fueron significativas ($p=0.63$).

2- Proporción de pacientes con decremento de los Eventos Epileptiformes Interictales

Se realizó un análisis de las modificaciones de la frecuencia de EEI por minuto en los pacientes en respuesta a la EMTr y Placebo, considerando la línea base de cada uno de los pacientes como el 100%. Después de la EMTr del día 1 se encontraron 4 (50%) pacientes con un incremento promedio del 60% de la frecuencia de EEI y 4 (50%) pacientes que disminuyeron en promedio 16% la frecuencia de EEI. En el día 3 antes de la EMTr se encontraron 6 (75%) pacientes que aumentaron en promedio 106% y 2 (25%) pacientes que disminuyeron en promedio 5% la frecuencia de EEIM. Después de la EMTr del día 3 se encontraron 5 (62.5%) pacientes que aumentaron en promedio 48% y 3 (37.5%) pacientes que disminuyeron en promedio 44% la frecuencia de EEI. En el día 5 antes de la EMTr

se encontraron 5 (62.5%) pacientes que aumentaron en promedio 233% y 3 (37.5%) pacientes que disminuyeron en promedio 21% la frecuencia de EEI. Después de la EMTr del día 5 se encontraron 5 (62.5%) pacientes que aumentaron en promedio 185% y 3 (37.5%) pacientes que disminuyeron en promedio 51% la frecuencia de EEI. Finalmente en el día 30 después de la EMTr se encontraron 4 (66.6%) pacientes que incrementaron en promedio 283% y 2 (33.3%) pacientes que disminuyeron en promedio 35% la frecuencia de EEI. Cuando los pacientes recibieron estimulación placebo después del día 1 se encontraron 3 (37.5%) pacientes que incrementaron en promedio 18% y 5 (62.5%) pacientes que disminuyeron en promedio 37% la frecuencia de EEI. En el día 3 antes de la estimulación placebo se encontraron 4 (50%) pacientes que aumentaron en promedio 40% y 4 (50%) pacientes que disminuyeron en promedio 9% la frecuencia de EEI. Después de la estimulación placebo del día 3 se encontraron 4 (50%) pacientes que aumentaron en promedio 40% y 4 (50%) pacientes que disminuyeron en promedio 27% la frecuencia de EEI. En el día 5 antes de la estimulación placebo se encontraron 3 (37.5%) pacientes que aumentaron en promedio 77% y 5 (62.5%) pacientes que disminuyeron en promedio 39% la frecuencia de EEI. Después de la estimulación placebo del día 5 se encontraron 3 (37.5%) pacientes que aumentaron en promedio 52% y 5 (62.5%) pacientes que disminuyeron en promedio 42% la frecuencia de EEI. Finalmente en el día 30 después de la EMTr se encontraron 2 (25%) pacientes que incrementaron en promedio 152% la y 6 (75%) pacientes que disminuyeron en promedio 36% la frecuencia de EEI. Las diferencias en la frecuencia de EEIM con EMTr y placebo no fueron significativas ($p=0.11$) (Figura 14).

3- Duración de Eventos Epileptiformes Interictales

Con respecto los efectos de la EMTr en la duración de los EEI, en el día uno antes de la EMTr (línea base) se registró un promedio de 1.2 ± 1.33 s. y después de la EMTr una reducción a 1.12 ± 1.2 s. (6.6%). En el día 3 antes de la EMTr se registró una reducción a 0.907 ± 0.789 s. (24.41%) y después de la EMTr una reducción a 0.870 ± 0.768 s. (27.5%). En el quinto día antes de la EMTr se registró

un promedio de 0.909 ± 0.718 s. (reducción del 24.25%) y después de la EMTr 0.895 ± 0.920 s. (reducción del 25.41%) y finalmente en la fase de seguimiento se encontró una duración de 1.18 ± 0.984 s. en promedio (reducción del 1.16%). Cuando los pacientes recibieron estimulación placebo se registró un promedio de 1.06 ± 0.911 s. en la línea base y después de la estimulación placebo un aumento a 1.48 ± 0.677 s. (39.62%). En el tercer día antes de la estimulación placebo se registró un aumento a 1.27 ± 1.49 s. (19.81%) y después de la estimulación placebo una reducción a 1 ± 0.732 s. (6%). En el quinto día antes de la estimulación placebo se registró un promedio de 1.03 ± 1.25 (reducción del 3%) y después de la estimulación placebo 1.03 ± 1.11 s. (reducción del 3%) y finalmente en la fase de seguimiento se encontró una reducción a 0.904 ± 0.697 s. (14.71%) (Figura 15). El ANOVA de medidas repetidas tomando como factores el grupo de estimulación (EMTr o placebo) y Tiempo (antes día 1, después día 1, antes día 3, después día 3, antes día 5, después día 5 y día 30) no mostró diferencias significativas ($F=0.74$, $p=0.61$).

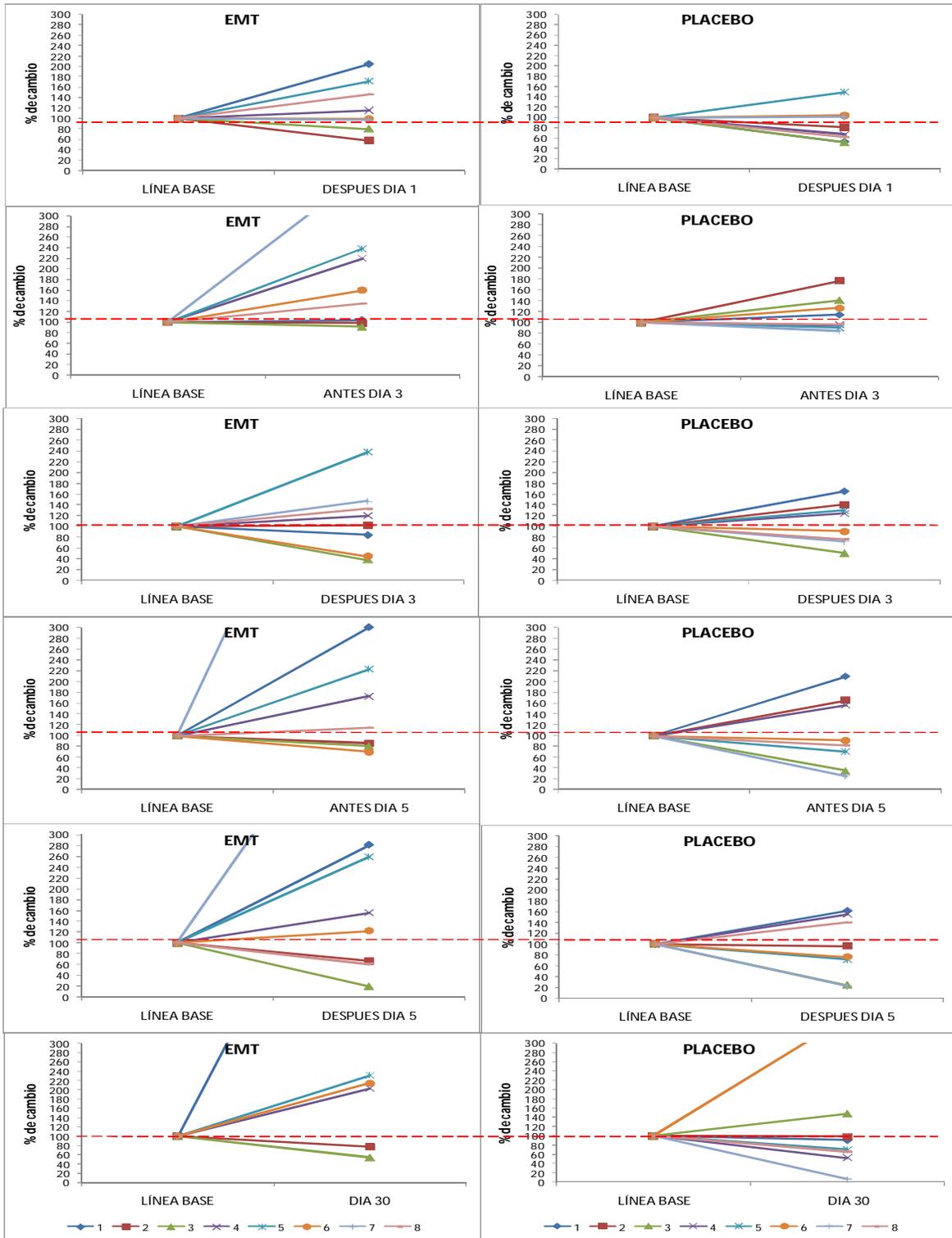


Figura 14. Porcentaje de reducción/aumento de frecuencia de EEI por paciente (1al 8) durante los días 1, 3, 5 y 30 cuando los pacientes recibieron EMTr y estimulación placebo, considerando su frecuencia de EEI en la línea base como el 100%. Los casos por encima de la línea roja horizontal presentaron un incremento en la frecuencia de EEI y los casos por debajo una reducción en la frecuencia de EEI.

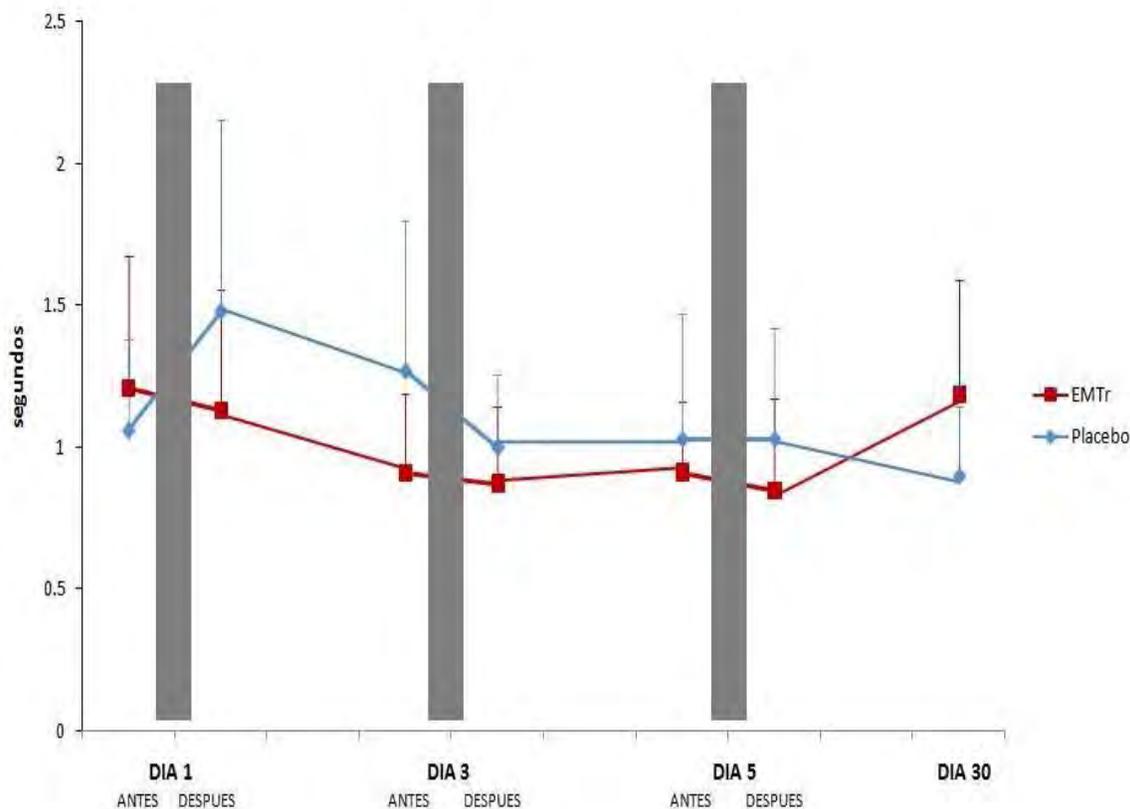


Figura 15. Duración de los eventos epileptiformes interictales (EEI) en cada registro realizado antes y después de los días 1, 3 y 5 de la EMTr y la Estimulación Placebo. Las Intervenciones con EMTr o placebo están representadas por las barras grises. Las diferencias encontradas no fueron significativas ($p=0.61$).

D. EFECTO DE LA EMTr SOBRE LAS BANDAS DE FRECUENCIA DEL EEG

Para evaluar el efecto de la EMTr sobre la actividad eléctrica cerebral se tomó en cuenta el espectro de potencia de las regiones estimuladas en los pacientes (derivaciones: F4, F8, F7, T5, T6, T4, F8 y T5) antes y después de la EMTr. Se tomaron las medias de PA, PR y FM del registro previo al primer día de EMTr o estimulación placebo (línea base) y se compararon estas contra cada uno de los registros anteriores y posteriores (días 1, 3 y 5) además del seguimiento 30 días después. Para el caso de los datos de estimulación placebo se procedió de la misma manera. Los resultados se muestran a continuación por parámetro del EEGq (PA, PR y FM) así como por banda de frecuencia (delta, theta, alfa y beta).

1- Potencia Absoluta (PA)

Potencia Absoluta Delta

En el grupo de pacientes que recibió EMTr durante la línea base la media de PA delta fue de $10.54 \pm 8.09 \mu V^2$, después de la EMTr $10.48 \pm 8.08 \mu V^2$. En el tercer día antes de la EMTr aumentó a $11.98 \pm 10.41 \mu V^2$ y después de la EMTr a $10.98 \pm 9.12 \mu V^2$. En el quinto día antes de la EMTr aumentó a $15.50 \pm 13.52 \mu V^2$ y después de la EMTr a $14.05 \pm 13.59 \mu V^2$. Finalmente 30 días después de la EMTr aumentó a $11.96 \pm 11.43 \mu V^2$. En el grupo de estimulación placebo durante la línea base la media de PA delta fue de $18.65 \pm 22.43 \mu V^2$, en el registro posterior a la estimulación placebo del primer día disminuyó a $17.12 \pm 22.06 \mu V^2$. En el tercer día antes de la estimulación placebo disminuyó a $17.32 \pm 19.39 \mu V^2$ y después de la estimulación placebo a $15.04 \pm 15.32 \mu V^2$. En el quinto día antes de la estimulación placebo disminuyó a $15.80 \pm 20.19 \mu V^2$ y después de la estimulación placebo a $12.45 \pm 12.26 \mu V^2$. Finalmente 30 días después de la estimulación placebo disminuyó a $11.02 \pm 8.51 \mu V^2$. En el grupo de EMTr se observa un incremento a lo largo del tiempo de la PA delta. Estos efectos no se observan en la estimulación placebo en la que se observa lo contrario (Figura 16). Sin embargo, ninguna de estas diferencias resultó significativa con el ANOVA de medidas repetidas tomando como factores el grupo de estimulación (EMTr o placebo) y el Tiempo ($F=0.66$, $p=0.67$).

Potencia Absoluta Theta

En el grupo de EMTr durante la línea base la media de PA de la banda theta fue de $9.36 \pm 5.19 \mu V^2$, posteriormente los valores oscilaron entre $9.14 \pm 4.26 \mu V^2$ y $10.40 \pm 5.83 \mu V^2$. En el grupo de estimulación placebo durante la línea base la media de PA theta fue de $11.55 \pm 8.37 \mu V^2$, posteriormente los valores oscilaron entre $8.24 \pm 4.05 \mu V^2$ y $12.27 \pm 9.38 \mu V^2$. No se observaron diferencias significativas según el ANOVA de medidas repetidas ($F=0.66$, $p=0.68$) (Figura 16).

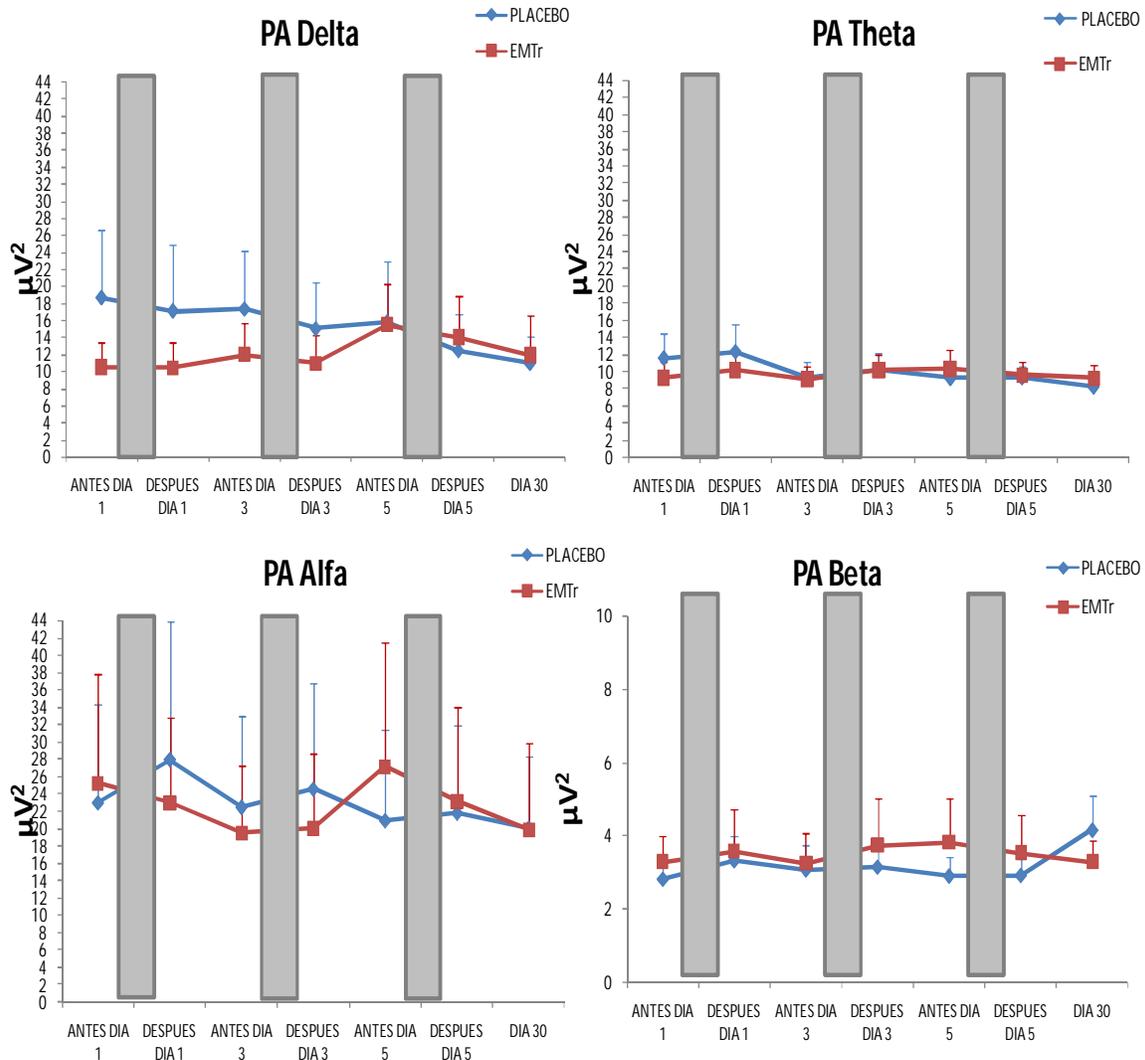


Figura 16. PA de las bandas de frecuencia delta, theta, alfa y beta en los días 1, 3, 5 y 30, antes y después de la EMTr o estimulación placebo (representadas por las barras grises). Las diferencias encontradas no fueron significativas.

Potencia Absoluta Alfa

En el grupo de EMTr durante la línea base la media de PA de la banda alfa fue de $25.33 \pm 35.20 \mu V^2$, en el primer día después de la EMTr disminuyó a $22.98 \pm 27.71 \mu V^2$. En el tercer día antes de la EMTr disminuyó a $19.60 \pm 21.56 \mu V^2$ y después de la EMTr a $20.10 \pm 24.26 \mu V^2$. En el quinto día antes de la EMTr aumentó a $27.15 \pm 40.60 \mu V^2$ y después de la EMTr disminuyó a $23.25 \pm 30.61 \mu V^2$. Finalmente 30 días después de la EMTr disminuyó a $19.96 \pm 24.12 \mu V^2$. En el grupo de estimulación placebo durante línea base la media de PA alfa fue de

22.96 ± 32.10 μV^2 , en el registro posterior a la estimulación placebo del primer día aumentó a 27.86 ± 45.18 μV^2 . En el tercer día antes de la estimulación placebo disminuyó a 22.47 ± 29.58 μV^2 y después de la estimulación placebo aumentó a 24.51 ± 34.67 μV^2 . En el quinto día antes de la estimulación placebo disminuyó a 20.91 ± 29.62 μV^2 y después de la estimulación placebo a 21.77 ± 28.62 μV^2 . Finalmente 30 días después de la estimulación placebo disminuyó a 20.07 ± 23.35 μV^2 . En el grupo de EMTr se observa una reducción de la PA alfa hasta el registro anterior a la EMTr del día 3 con un incremento posterior desde el registro posterior al día 3 después de la EMTr que vuelve a reducir a los 30 días, éstos efectos no se observan en el grupo de estimulación placebo (Figura 16). Ninguna de estas diferencias resultó significativa según el ANOVA de medidas repetidas (F=1.61, p=0.15).

Potencia Absoluta Beta

En el grupo de EMTr durante la línea base la media de PA de la banda beta fue de 3.2 ± 2.06 μV^2 , posteriormente los valores oscilaron entre 3.25 ± 2.37 μV^2 y 3.82 ± 3.33 μV^2 . En el grupo de estimulación placebo durante la línea base la media de PA beta fue de 2.83 ± 1.57 μV^2 , posteriormente los valores oscilaron entre 3.08 ± 1.87 μV^2 y 4.17 ± 2.69 μV^2 . Las diferencias no resultaron significativas de acuerdo al ANOVA de medidas repetidas (F=0.59, p=0.73) (Figura 16).

2- Potencia Relativa (PR)

Potencia Relativa Delta

En el grupo de EMTr durante la línea base la media de PR de la banda delta fue de 26.75 ± 16.73%, en el primer día después de la EMTr aumentó a 27.75 ± 17.23%. En el tercer día antes de la EMTr aumentó a 28.75 ± 18.76% y después de la EMTr a 27.62 ± 17%. En el quinto día antes de la EMTr aumentó a 33.12 ± 20.94% y después de la EMTr a 32.12 ± 20.94%. Finalmente 30 días después de la intervención con EMTr aumentó a 26.83 ± 16.41%. En el grupo de estimulación placebo durante la línea base, la media de PR de la banda delta fue de 32.25 ± 21.89%, después del primer día de estimulación placebo disminuyó a 31.12 ±

20.3%. En el tercer día antes de la estimulación placebo aumentó a $34.62 \pm 21.05\%$ y después de la estimulación placebo a $31.62 \pm 20.52\%$. En el quinto día antes de la estimulación placebo disminuyó a $30.12 \pm 18.76\%$ y después de la estimulación a $29.12 \pm 18.93\%$. Finalmente 30 días después de la intervención con estimulación placebo disminuyó a $28.5 \pm 18.35\%$. Se observa un incremento de la PR delta mientras más días hay de EMTr que nuevamente vuelve a reducir a sus niveles basales a 30 días después de la EMTr, no se observan estos efectos en el grupo placebo (Figura 17). Se encontraron diferencias significativas en la PR delta según el ANOVA de medidas repetidas ($F=2.48$, $p=0.030$). El análisis post-hoc reveló que éstas diferencias fueron: entre la PR delta de la línea base y la PR delta antes ($p=0.012$) y después ($p=0.044$) del día 5 de EMTr. Entre la PR delta del registro posterior a la EMTr del día 3 y el previo a la EMTr del día 5 ($p=0.038$). Y finalmente entre la PR previa a la EMTr del día 5 y el registro realizado 30 días después ($p=0.028$) de la EMTr.

Potencia Relativa Theta

En el grupo de EMTr durante la línea base la media de PR de la banda theta fue de $21.62 \pm 2.98\%$, en el primer día después de la EMTr aumentó a $22.75 \pm 2.35\%$. En el tercer día antes de la EMTr aumentó a $22.12 \pm 2.30\%$ y después de la EMTr a $24 \pm 1.60\%$. En el quinto día antes de la EMTr disminuyó a $20.5 \pm 1.95\%$ y después de la EMTr aumentó a $21.75 \pm 2.24\%$. Finalmente 30 días después de la EMTr disminuyó a $21.5 \pm 3.66\%$. En el grupo de la estimulación placebo durante la línea base la media de PR de la banda theta fue de $22 \pm 8.73\%$, en el primer día después de la estimulación placebo disminuyó a $21.18 \pm 7.54\%$. En el tercer día antes de la estimulación placebo disminuyó a $19.5 \pm 7.65\%$ y después de la estimulación placebo a $21.25 \pm 7.70\%$. En el quinto día antes de la estimulación placebo disminuyó a $21.62 \pm 8.87\%$ y después de la estimulación placebo aumentó a $22.75 \pm 7.77\%$. Finalmente 30 días después de la estimulación placebo disminuyó a $20.5 \pm 8.53\%$. Ninguna diferencia resultó significativa de acuerdo al ANOVA de medidas repetidas ($F=1.17$, $p=0.32$) (Figura 17).

Potencia Relativa Alfa

En el grupo de EMTr durante la línea base la media de PR en la banda alfa fue de $43.5 \pm 21.91\%$, en el primer día después de la EMTr disminuyó a $41.25 \pm 19.81\%$. En el tercer día antes de la EMTr disminuyó a $40.75 \pm 20.61\%$ y después de la EMTr a $38.75 \pm 17.32\%$. En el quinto día antes de la EMTr disminuyó a $38.25 \pm 22.78\%$ y después de la EMTr a $38.37 \pm 22.80\%$. Finalmente 30 días después de la EMTr disminuyó a $41.5 \pm 21.16\%$. En el grupo de estimulación placebo durante la línea base la media de PR en la banda alfa fue de $38.87 \pm 25.31\%$, en el primer día después de la estimulación placebo aumentó a $40.37 \pm 25.91\%$. En el tercer día antes de la estimulación placebo aumentó a $39.87 \pm 25.53\%$ y después de la estimulación placebo a $39.12 \pm 24.88\%$ después. En el quinto día antes de la estimulación placebo aumentó a $39 \pm 23.43\%$ y después de la estimulación placebo a $40.25 \pm 22.02\%$. Finalmente 30 días después de la estimulación placebo aumentó a $39.75 \pm 21.63\%$. Se observa una reducción gradual pequeña y paulatina de la PR alfa desde el primero hasta el último día de estimulación que vuelve a incrementar a los 30 días de EMTr, no se observa la misma tendencia en el grupo de estimulación placebo (Figura 17). Ninguna de estas diferencias resultó significativa según el ANOVA de medidas repetidas ($F=0.66$, $p=0.67$).

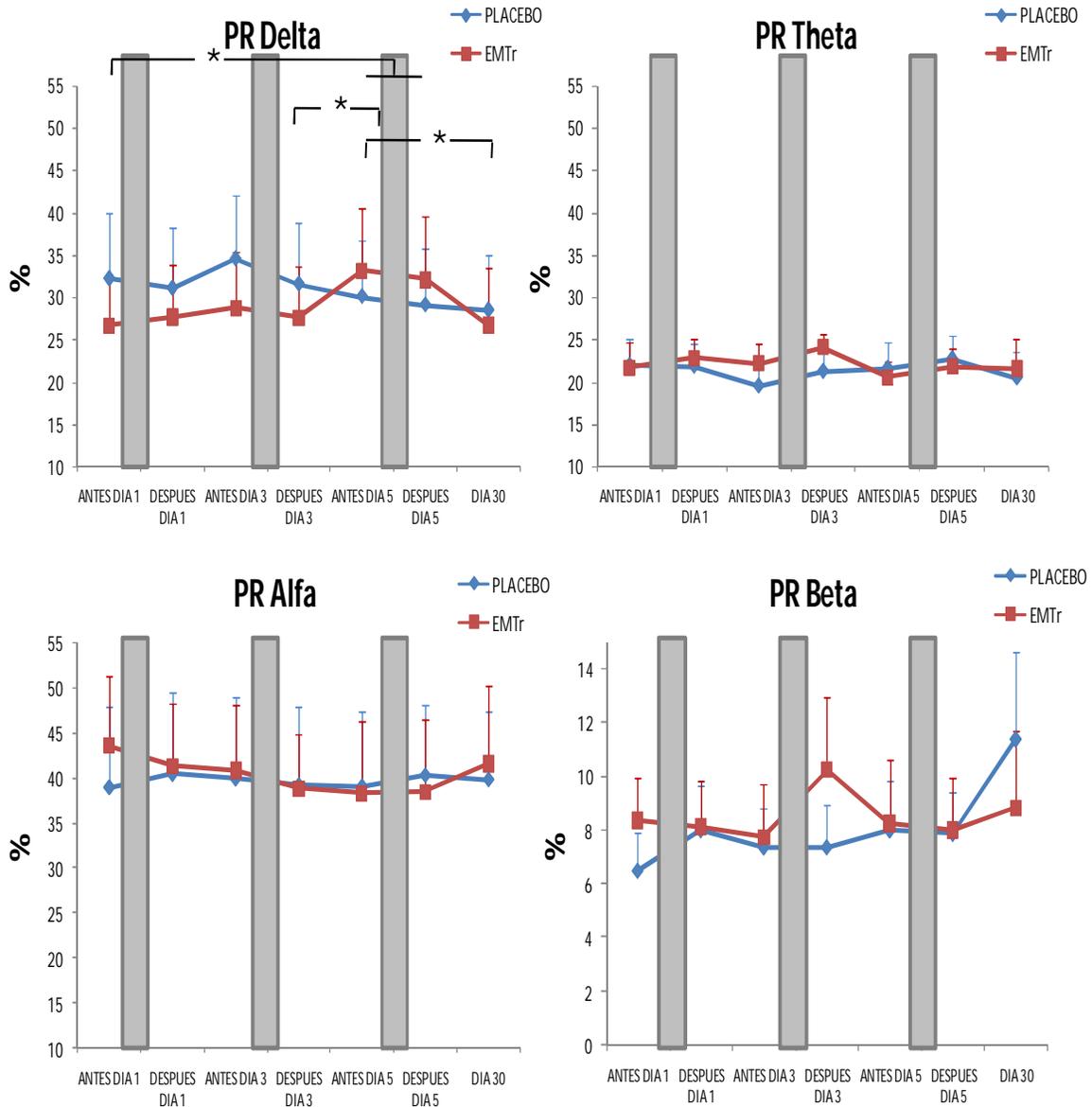


Figura 17. PR de las bandas de frecuencia delta, theta, alfa y beta de los días 1, 3, 5 y 30 antes y después de la EMTr o estimulación placebo (representadas por las barras grises). Se observa un incremento significativo de la PR en el día 5 de EMTr ($p=0.03$)

Potencia Relativa Beta

En el grupo de EMTr durante la línea base la media de PR en la banda beta fue de $8.37 \pm 4.50\%$, en el primer día después de la EMTr disminuyó a $8.12 \pm 4.94\%$. En el tercer día antes de la EMTr disminuyó a $7.75 \pm 5.57\%$ y después de la EMTr aumentó a $10.25 \pm 7.61\%$. En el quinto día antes de la EMTr disminuyó a $8.25 \pm 6.67\%$ y después de la EMTr a $8 \pm 5.55\%$. Finalmente 30 días después de la

EMTr aumentó a $8.83 \pm 7.05\%$. En el grupo de estimulación placebo durante la línea base la media de PR en la banda beta fue de $6.5 \pm 3.96\%$, en el primer día después de la estimulación placebo aumentó a $8 \pm 4.72\%$. En el tercer día después de la estimulación placebo aumentó a $7.37 \pm 4.03\%$ y después de la estimulación placebo a $7.37 \pm 4.43\%$. En el quinto día antes de la estimulación placebo aumentó a $8 \pm 5.15\%$ antes y después de la estimulación placebo a $7.87 \pm 4.35\%$. Finalmente 30 días después de la estimulación placebo aumentó a $11.37 \pm 9.33\%$. Se observa un incremento importante de la PR beta después de la EMTr del día 3, que vuelve a reducir antes de la EMTr del día 5, estos efectos no se observan en el grupo placebo (Figura 17). Sin embargo, estas diferencias no resultaron significativas de acuerdo al ANOVA de medidas repetidas ($F=0.94$, $p=0.46$).

3- Frecuencia Media (FM)

Frecuencia Media Delta

En el grupo de EMTr durante la línea base el promedio de FM en la banda delta fue de 2.39 ± 0.13 Hz, en el primer día después de la EMTr se mantuvo en 2.39 ± 0.15 Hz. En el tercer día antes de la EMTr disminuyó a 2.33 ± 0.11 Hz y después de la EMTr aumentó a 2.40 ± 0.14 Hz. En el quinto día antes de la EMTr disminuyó a 2.35 ± 0.12 Hz y después de la EMTr a 2.36 ± 0.11 Hz. Finalmente 30 días después de la EMTr disminuyó 2.34 ± 0.17 Hz. En el grupo de estimulación placebo durante la línea base el promedio de FM en la banda delta fue de 2.36 ± 0.17 Hz, en el primer día después de la estimulación placebo aumentó a 2.46 ± 0.09 Hz. En el tercer día antes de la estimulación placebo aumentó a 2.40 ± 0.14 Hz y después de la estimulación placebo a 2.43 ± 0.15 Hz. En el quinto día antes de la estimulación placebo se mantuvo en 2.36 ± 0.14 Hz antes y después de la estimulación placebo aumentó a 2.38 ± 0.13 Hz. Finalmente 30 días después de la estimulación placebo se mantuvo en 2.36 ± 0.17 Hz. Ninguna de estas diferencias resultó significativa según el ANOVA de medidas repetidas ($F=0.79$, $p=0.57$) (Figura 18).

Frecuencia Media Theta

En el grupo de EMTr durante la línea base el promedio de FM en la banda theta fue de 5.66 ± 0.15 Hz, en el primer día después de la EMTr aumentó a 5.75 ± 0.15 Hz. En el tercer día antes de la EMTr aumentó a 5.71 ± 0.17 Hz y después de la EMTr a 5.74 ± 0.18 Hz. En el quinto día antes de la EMTr aumentó a 5.7 ± 0.17 Hz y después de la EMTr a 5.75 ± 0.16 Hz. Finalmente 30 días después de la EMTr se mantuvo en 5.65 ± 0.17 Hz. En el grupo de estimulación placebo durante la línea base el promedio de FM en la banda theta fue de 5.64 ± 0.16 Hz, en el primer día después de la estimulación placebo disminuyó a 5.61 ± 0.17 Hz. En el tercer día antes de la estimulación placebo disminuyó a 5.60 ± 0.14 Hz y después de la estimulación placebo se mantuvo en 5.64 ± 0.17 Hz. En el quinto día antes de la estimulación placebo disminuyó a 5.63 ± 0.15 Hz y después de la estimulación placebo aumentó a 5.70 ± 0.14 Hz. Finalmente 30 días después de la estimulación placebo aumentó a 5.65 ± 0.14 Hz. No se encontraron diferencias significativas de acuerdo al ANOVA de medidas repetidas ($F=0.80$, $p=0.56$) (Figura 18)

Frecuencia Media Alfa

En el grupo de EMTr durante la línea base el promedio de FM en la banda alfa fue de 9.45 ± 0.75 Hz, en el primer día después de la EMTr disminuyó a 9.34 ± 0.61 Hz. En el tercer día antes de la EMTr se mantuvo en 9.45 ± 0.60 Hz y después de la EMTr disminuyó a 9.24 ± 0.56 Hz. En el quinto día antes de la EMTr disminuyó a 9.41 ± 0.63 Hz y después de la EMTr a 9.29 ± 0.55 Hz. Finalmente 30 días después de la EMTr disminuyó a 9.41 ± 0.70 Hz. En el grupo de estimulación placebo durante la línea base el promedio de FM en la banda alfa fue de 9.47 ± 0.71 Hz, en el primer día después de la estimulación placebo disminuyó a 9.40 ± 0.63 Hz. En el tercer día antes de la estimulación placebo aumentó a 9.50 ± 0.62 Hz y después de la estimulación placebo disminuyó a 9.34 ± 0.56 Hz. En el quinto día antes de la estimulación placebo disminuyó a 9.41 ± 0.58 Hz y después de la estimulación placebo a 9.33 ± 0.48 Hz. Finalmente 30 días después de la estimulación placebo incrementó a 9.54 ± 0.69 Hz. No se encontraron diferencias significativas según el ANOVA de medidas repetidas ($F=0.069$, $p=0.99$) (Figura 18).

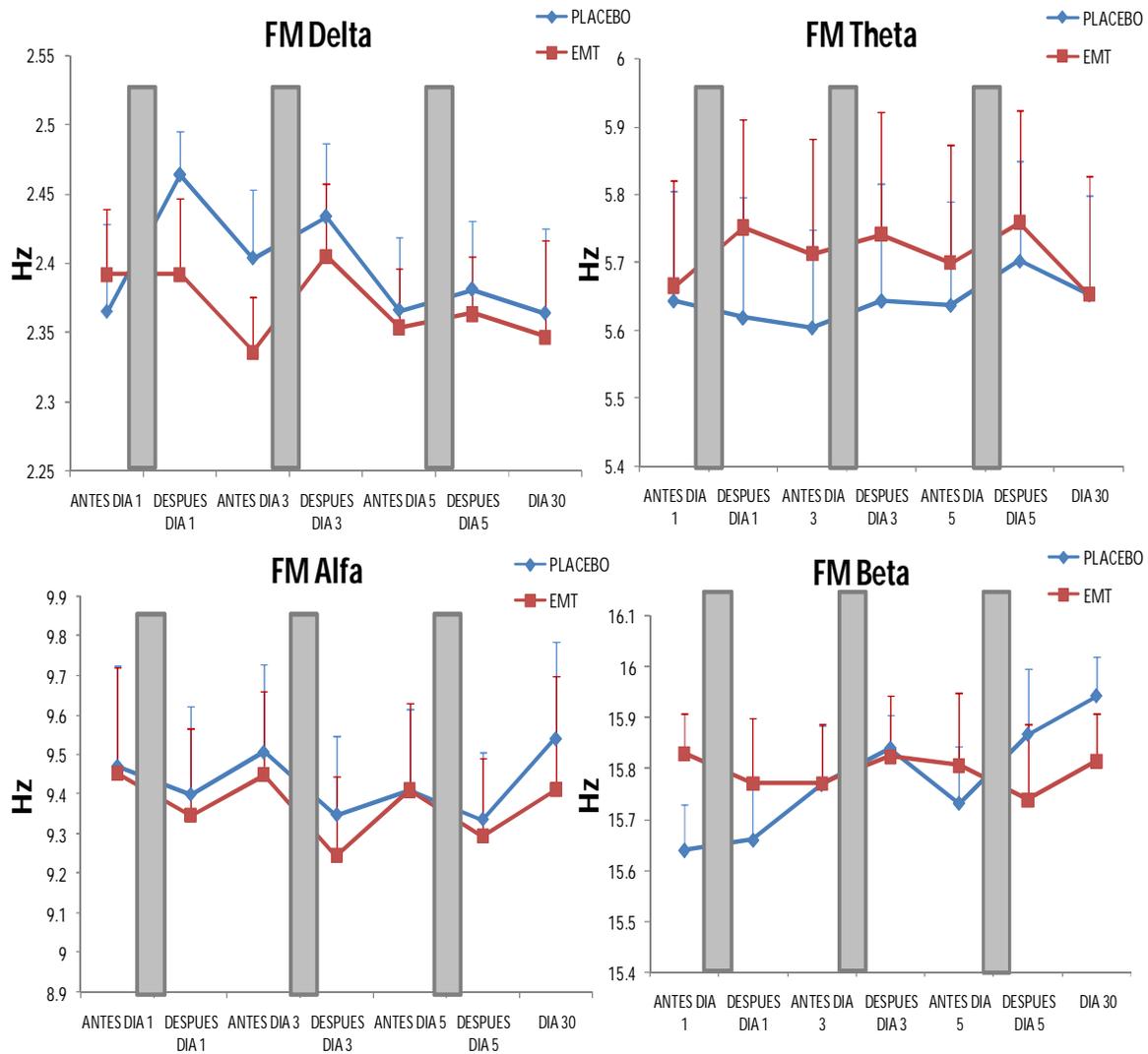


Figura 18. FM de las bandas de frecuencia delta, theta, alfa y beta de los días 1, 3, 5 y 30 antes y después de la EMTr o estimulación placebo (representadas por las barras grises). Las diferencias encontradas no fueron significativas.

Frecuencia Media Beta

En el grupo de EMTr durante la línea base el promedio de FM en la banda beta fue de 15.83 ± 0.21 Hz, en el primer día después de la EMTr disminuyó a 15.77 ± 0.36 Hz después de la EMTr. En el tercer día antes de la EMTr disminuyó a 15.77 ± 0.33 Hz y después de la EMTr a 15.82 ± 0.33 Hz. En el quinto día antes de la EMTr disminuyó a 15.80 ± 0.40 Hz y después de la EMTr a 15.74 ± 0.41 Hz. Finalmente 30 días después de la EMTr disminuyó a 15.81 ± 0.22 Hz. En el grupo placebo durante la línea base el promedio de FM en la banda beta fue de $15.64 \pm$

0.24 Hz, en el primer día después de la estimulación placebo aumentó a 15.66 ± 0.29 Hz. En el tercer día antes de la estimulación placebo aumentó a 15.76 ± 0.32 Hz y después de la EMTr a 15.84 ± 0.18 Hz. En el quinto día antes de la estimulación placebo aumentó a 15.73 ± 0.31 Hz y después de la estimulación placebo a 15.86 ± 0.36 Hz. Finalmente 30 días después de la estimulación placebo aumentó a 15.94 ± 0.22 Hz. No se encontraron diferencias significativas según el ANOVA de medidas repetidas ($F=1.40$, $p=0.22$) (Figura 18).

E. RELACIÓN ENTRE FRECUENCIA DE CRISIS, EVENTOS EPILEPTIFORMES INTERICTALES Y BANDAS DE FRECUENCIA DEL EEG

Con el objetivo de determinar la relación existente entre las variables estudiadas como consecuencia de la EMTr (frecuencia de crisis, frecuencia de EEI y los cambios de frecuencia del EEG), se realizó un análisis de correlación empleando el coeficiente de Spearman.

Antes de la intervención (en la línea base) no se observaron correlaciones significativas ($p>0.05$) entre la frecuencia de crisis, la frecuencia de EEI y la PA de las bandas de frecuencia del EEG. Durante la semana de intervención con EMTr tampoco se observaron correlaciones significativas. Sin embargo se observó una correlación negativa significativa ($p<0.05$) entre la frecuencia de crisis en el mes de seguimiento pos EMTr y la PA de la banda beta del registro realizado un mes después de la EMTr ($R= - 0.81$). Así como una correlación positiva significativa entre la frecuencia de crisis en el mes de seguimiento pos EMTr y la PA de la banda theta del registro realizado un mes después de la EMTr ($R=0.94$).

F. REACCIONES ADVERSAS Y ASPECTOS ÉTICOS

Las reacciones adversas que presentaron los pacientes fueron las siguientes: en un caso (paciente 8) se presentó una crisis parcial compleja durante la sesión de 30 minutos del tercer día EMTr por lo que se interrumpió la estimulación justo a la mitad y sólo recibió 15 minutos de EMTr ese día. Ese mismo día por la tarde la paciente presentó dos crisis más. Las crisis presentadas por esta paciente parecen no entrar dentro de su patrón normal de crisis ya que venía presentando

una crisis por semana antes de la EMTr. Esta misma paciente reportó contracción del cuádriceps crural que provocaba elevación de la pierna, pie y muslo del lado derecho rápida y con intensidad moderada durante los primeros dos días de la estimulación (sobre la derivación T5-AVR). Debido a esto se decidió disminuir la intensidad de estimulación de los días subsecuentes un 10% y dejar la estimulación a una intensidad 100% del umbral motor.

El efecto adverso más frecuente, presentado por los pacientes durante la EMTr, fue dolor de cabeza durante y después de las sesiones de EMTr, que se presentó en el 75% de los pacientes y con una media de intensidad reportada de 6 en una escala del 1 al 10. El dolor se presentó sobre todo en los primeros días de estimulación y disminuyó su intensidad en los días subsecuentes.

Otro efecto menos frecuente que se presentó en 4 pacientes fue una sensación reportada como fatiga durante toda la semana de EMTr. Una paciente reportó mejoría en la calidad de sueño después de la EMTr.

VIII. DISCUSIÓN

La epilepsia es un trastorno neurológico frecuente, el tratamiento de primera son los fármacos antiepilépticos. Sin embargo existe una tercera parte de los pacientes que son refractarios a tratamiento farmacológico. Dentro de las técnicas alternativas de tratamiento se ha propuesto a la EMTr de baja frecuencia con

porcentajes variable de eficacia que van desde un 19 hasta un 72% de reducción de la frecuencia de crisis (Tergau, Naumann, Paulus y Steinhoff, 1999; Menkes y Gruenthal, 2000; Theodore et al., 2002; Daniele et al., 2003; Brasil-Neto, Araújo, Texeira, Araújo y Boechat-Barros, 2004; Misawa, Kuwabara, Shibuya, Mamada y Hattori, 2005; Fregni et al., 2005; Kinoshita, et al., 2005; Fregni et al., 2006; Joo et al., 2007; Cantello et al., 2007; Santiago-Rodríguez et al., 2008). En el presente trabajo se evaluó la eficacia de la EMTr en la frecuencia de crisis epilépticas, en el número y duración de los eventos paroxísticos así como sobre las modificaciones de la actividad eléctrica cerebral de base. Los principales hallazgos del estudio fueron: En el grupo de EMTr se observó una tendencia de reducción del número de crisis epilépticas hasta en un 44% durante el tratamiento y hasta 30 días después de la EMTr de baja frecuencia, con una tendencia al incremento de la frecuencia de EEI a largo plazo hasta un 50% durante el tratamiento y 33% 30 días después del tratamiento. Y finalmente que se observó una tendencia de incremento de la PA de la banda delta en el quinto día de EMTr. En el grupo placebo se observó una tendencia de incremento de crisis del 21 % durante el tratamiento y 20% de reducción 30 días después de la EMTr, con tendencia a la reducción de la frecuencia de EEI de hasta un 39% durante el tratamiento y 36% 30 días después del mismo. Sin cambios significativos en el espectro de potencia del EEG. Los resultados se discuten a continuación.

A. EFECTO DE LA EMTr SOBRE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

Las crisis son la manifestación clínica principal de la epilepsia, por ello en la presente investigación se analizó el efecto de la EMTr en la frecuencia de las mismas. En el grupo de EMTr inmediatamente después del tratamiento así como 30 días después de la EMTr se encontró una reducción del 44%. En el grupo placebo inmediatamente después del tratamiento se encontró un incremento del 21% y 30 días después de la estimulación placebo una reducción del 20%. A pesar de haber encontrado una reducción de crisis en el grupo de EMTr, ésta no fue significativa al compararla con el grupo estimulación placebo.

Se han publicado tres ensayos clínicos controlados donde además de la EMTr se utiliza un placebo. En dos de ellos no encuentran diferencias significativas al comparar la frecuencia de crisis entre el grupo de EMTr y el placebo, como nuestros resultados lo sugieren. El primero (Theodore et al. 2002) se realizó en 24 pacientes con una tendencia de reducción de crisis del 4.5% inmediatamente después de la EMTr en comparación con la línea base y dos semanas después de la EMTr una tendencia de reducción del 16%. En el grupo placebo se reportó un aumento del 0.4% inmediatamente después de la estimulación placebo y dos semanas después una reducción del 1%.

En el segundo ensayo clínico (Cantello et al., 2007) realizado en 43 pacientes los autores reportan una tendencia de reducción de crisis del 15% dos semanas después del tratamiento con EMTr contra una tendencia de reducción del 14% dos semanas después del tratamiento con estimulación placebo. Así como una reducción de crisis del 13 % 30 días después de la EMTr y una reducción del 10% 30 días después del placebo. Los autores encontraron un mayor efecto de reducción de crisis tres semanas después de la EMTr hasta de un 25%.

Nuestros resultados no concuerdan con lo reportado por el tercer ensayo clínico realizado por Fregni et al. (2006) realizado en 21 pacientes donde si reportan una reducción significativa de crisis de 72% dos semanas después del tratamiento con EMTr y 30 días después de la EMTr una reducción de 53% en comparación con el grupo placebo en donde no encuentran una reducción significativa de crisis.

Además de éstos ensayos clínicos existen otros estudios abiertos como los de Tergau et al. (1999); Brasil-Neto et al. (2004), Kinoshita et al. (2005); y Santiago-Rodríguez et al. (2008) en los que no existe un grupo control con estimulación placebo, ni tampoco una asignación aleatoria. En estos trabajos de reportó una reducción significativa de las crisis en un 36.6%, 22.8%, 19.1% y 71%, después del tratamiento con EMTr a frecuencias de 0.33, 0.31, 0.9, y 0.5 Hz respectivamente. Considerando las diferencias existentes entre los hallazgos en ensayos clínicos controlados y los estudios abiertos puede ser que la EMTr tenga en realidad un efecto menor en la frecuencia de crisis al reportado en los estudios

en los que no se utiliza un grupo placebo. Por esto mismo es importante discutir sobre las características clínicas y variables relacionadas con una respuesta adecuada ante la EMTr en los estudios antecedentes al presente trabajo.

Un factor importante para discutir los resultados son los parámetros de frecuencia e intensidad de EMTr. Se sabe que frecuencias bajas de estimulación, menores a 1 Hz disminuyen la excitabilidad cortical a través de efectos similares a la depresión a largo plazo y frecuencias mayores a 1 Hz tienen justamente los efectos opuestos. Los estudios antecedentes de este trabajo han usado frecuencias de 0.3, 0.5, 0.9 y 1 Hz para el tratamiento de pacientes con epilepsia. En el presente estudio se eligió la frecuencia de 0.5 Hz ya que representa un punto medio entre frecuencias demasiado bajas, de las que no tenemos certeza de que tengan algún efecto sobre la excitabilidad, o demasiado altas cercanas a 1 Hz que pueden tener efectos proconvulsivantes (Wasermann, 1998; Theodore et al., 2002). Además de que 0.5 Hz representa una frecuencia que ha mostrado tener efectos de reducción significativa en la frecuencia de crisis de hasta 71% (Santiago-Rodríguez et al., 2008) así como menores efectos adversos que la estimulación a 1 Hz (Hyunji Bae et al., 2007). Por lo que se considera que se eligió una frecuencia adecuada de EMTr.

Otro de los factores cruciales para la obtención de una respuesta adecuada ante la EMTr es la elección apropiada del sitio de estimulación, acorde con el foco o la zona epileptogénica. En el presente estudio se utilizó el análisis observacional de un registro de EEG interictal, realizado uno o dos meses antes de la intervención con EMTr, como criterio de decisión del foco epiléptico y por ende de la región a estimular. En la mayoría de los estudios antecedentes al presente se estimula sobre el foco epiléptico, aunque algunos han estimulado sobre el vertex (Cantello et al. (2007). Actualmente se sabe que el sitio de estimulación debe ser el foco epiléptico pero, ¿cuál es la forma de identificarlo? La mayoría de las investigaciones con EMTr definen el foco, empleando un EEG interictal pero usando otras herramientas como el análisis de fuentes de corriente para identificar el foco con una mayor fidelidad (Santiago-Rodríguez et al., 2008). Otros autores

como Theodore et al. (2002) definen el foco con un registro de EEG ictal. Y en otros estudios más como el de Fregni et al. (2006) aseguran la aplicación de los pulsos de EMTr sobre el foco epiléptico utilizando pacientes con epilepsia secundaria a alteraciones estructurales observables a través de la IRM como malformaciones en el desarrollo cortical y colocando la bobina de estimulación sobre éstas mismas lesiones. Para futuras investigaciones se propone considerar que la adecuada identificación del foco epiléptico y la adecuada selección de pacientes es crucial para obtener resultados significativos en cuanto a las crisis epilépticas.

Por otra parte, pudiera ser que la EMTr funcione adecuadamente pero únicamente para pacientes con crisis parciales pero con características clínicas muy bien definidas. En el presente estudio se realizó un análisis de conglomerados en el que se obtuvo que dos variables relacionadas con una mejor respuesta a la EMTr son: la edad de los pacientes así como el tiempo de evolución de la epilepsia. Una edad promedio de 26 años y un tiempo de evolución promedio de 11 años se relacionan con una mejor respuesta a la EMTr (definida por un mayor porcentaje de reducción de crisis), una edad promedio de 39 años y un tiempo de evolución promedio de 32 años se relacionaron con una respuesta inadecuada a la EMTr (definida por un menor porcentaje de reducción de crisis). Analizando las características clínicas de los pacientes incluidos en los ensayos controlados, se observó que tanto en el estudio de Theodore et al. (2002) como en el de Cantello et al. (2007), en los que tampoco encontraron cambios significativos en la frecuencia de crisis, los pacientes incluidos tenían edades y tiempos de evolución mayores en comparación con el estudio de Fregni et al. (2006), en el que si encuentran una reducción significativa de crisis y en el que incluyen pacientes con una edad promedio de 22 años. En el grupo estudiado en el presente estudio, la media de edad fue de 29 años de edad y 18 años de evolución y no se encontró una reducción significativa de crisis. Se sugiere para futuras investigaciones evaluar y confirmar la relación entre el tiempo de evolución de la epilepsia y la respuesta ante la EMTr.

Otro factor involucrado en los efectos de la EMTr en la frecuencia de crisis es una adecuada selección de criterios de inclusión de la muestra. En nuestro estudio no se consideró la etiología de la epilepsia ni tipo de MAE para los criterios de inclusión. Como tampoco se consideraron en los estudios de Theodore et al. (2002) y Cantello et al. (2007), por ser estudios multicéntricos en los que se incluyeron todo tipo de epilepsias focales incluyendo las mesiales temporales lo que generó una gran heterogeneidad de la muestra y consecuentemente hallazgos no significativos; en comparación con el estudio de Fregni et al. (2006) en el que se observa una muestra más homogénea.

Por otro lado, en dos de los casos (pacientes 2 y 7) del presente estudio, la semana de tratamiento con EMTr coincidió con los primeros días del ciclo menstrual, en estos casos se encontró una mala respuesta ante la EMTr caracterizada por un aumento de la frecuencia de crisis durante la EMTr así como en el periodo de seguimiento. Se sabe que en la epilepsia catamenial existe un incremento de la excitabilidad cortical en el periodo perimenstrual debido a los bajos niveles de progesterona que durante la fase lútea actúa como factor protector (Reddy, 2004) contra la hiperexcitabilidad cerebral que provoca las crisis. En el presente estudio no se consideró este aspecto por lo que sería adecuado en futuras investigaciones considerar la fase del ciclo menstrual en la que se da la EMTr y así determinar su utilidad en las distintas fases del ciclo menstrual para pacientes con epilepsia catamenial.

En la presente investigación se realizó también un análisis de los pacientes que respondieron a la EMTr, tomando como criterio una reducción de crisis igual o mayor al 50%. Se encontró un total de 50% de pacientes que respondieron ante la EMTr versus 38% de pacientes que respondieron al placebo, durante la semana de estimulación. En otros estudios (Peltola et al., 2009; Arroyo et al., 2004; In Lee 2009 y Kuba 2009) en los que se buscó evaluar el porcentaje de pacientes con epilepsia respondedores ante cualquier tratamiento (Levetiracetam LEV, pregabalina PGB o estimulación del nervio vago ENV), los porcentajes de respuesta ante el tratamiento son de 43, 43.5, 46 y 44%. Mientras que las

respuestas reportadas ante el placebo son de 23, 6.2 y 32%. Nuestros resultados son similares a los de estos estudios. A éste respecto no se puede decir que el 50% de los pacientes que respondieron a la EMTr se deba al azar, pues el azar explica hasta un 32% de reducción de crisis (que se observa en los grupos placebo).

Respecto al mecanismo de acción de la EMTr de baja frecuencia, la EMTr modula la excitabilidad de las regiones cerebrales estimuladas a partir de mecanismos inhibitorios GABA-érgicos o inductores de depresión a largo plazo (Kobayashi y Pascual-Leone, 2003). Estos mecanismos consecuentemente influyen en el decremento de las crisis parciales simples y crisis parciales complejas secundariamente generalizadas y dicha modulación disminuye al paso del tiempo.

B. UMBRAL MOTOR E INTENSIDAD DE ESTIMULACIÓN

En la presente investigación se evaluó el potencial evocado motor del músculo abductor del pulgar de la mano derecha con el fin de obtener el umbral motor de reposo (muy relacionado con la excitabilidad cortical), y de esta forma determinar la intensidad de estimulación para cada paciente. El promedio de intensidad a la cuál fue hallado el umbral motor de reposo en los pacientes del presente estudio fue de 65%, 15 a 20% mayor a la intensidad para la que se encuentra el umbral motor de reposo en sujetos sanos que es de aproximadamente 40 a 50% (Zieman et al., 1996). Nuestros resultados coinciden con el estudio de Hamer et al. (2005) quienes también encuentran mayores valores de intensidad en pacientes con epilepsia que en sujetos sanos. El incremento de la intensidad de estimulación a la cual se halló el umbral motor en pacientes con epilepsia puede deberse a los efectos reductores de la excitabilidad de los fármacos antiepilépticos como la CBZ, LTG, PRIM, DFH y AVP. Ya que de acuerdo a Zieman et al. (1996) y Cantello et al. (2006) incrementan la intensidad del umbral motor debido a su mecanismo de acción de bloqueo de los potenciales de acción dependientes de los canales de Na^+ . Algunos de estos fármacos (AVP, CBZ, DFH y PRIM) se encontraron en mayor o menor dosis dentro del esquema farmacológico de los 10 pacientes incluidos en la presente investigación. La mayor intensidad a la cual fue hallado el

umbral motor en la muestra de la presente investigación fue de hasta de 70% en los pacientes 4 y 8. Dichos pacientes se encontraban utilizando la mayor dosis de dos fármacos antiepilépticos (600 mg de CBZ y 1500 mg de AVP, que sumados hacen 2.1g de ingesta de fármacos bloqueadores de los canales de Na⁺). El efecto de incremento del UM se debe a las altas dosis de MAE que tienen efectos reductores de la excitabilidad cortical, con el bloqueo de canales de Na aumentando así el umbral de las neuronas para la generación de potenciales de acción.

C. EFECTO DE LA EMTr SOBRE LOS EVENTOS EPILEPTIFORMES INTERICTALES.

Los eventos epileptiformes interictales son la manifestación electroencefalográfica de la epilepsia y reflejan la respuesta de hiperexcitabilidad e hipersincronía que poseen las células que se encuentran dentro del foco epileptógeno, el DPP. Estos grafoelementos caracterizados como puntas, ondas agudas y ondas lentas llegan a presentarse constantemente irrumpiendo en la actividad de base del EEG (Niedermeyer, 1999a).

En el presente estudio se determinó la zona irritativa (zona donde se registra actividad epileptiforme interictal) como la región de estimulación, sin embargo existen autores que mencionan que esta región puede no ser coincidente con la zona ictal de inicio de crisis (Rosenow y Lüders, 2001). A este respecto Foldvary et al. (2001) mencionan que la actividad epileptiforme interictal focal es más adecuada para la determinación de la zona epileptógena, que la registrada en el propio EEG ictal, ya que durante una crisis la actividad se propaga fuera del foco inicial. En el presente estudio se identificaron pacientes que respondieron adecuadamente a la EMTr y pacientes en lo que no se encontró una respuesta adecuada a la EMTr, esto pudo deberse probablemente a que en los pacientes con una buena respuesta a la EMTr la actividad interictal fue útil para identificar la zona de inicio ictal, es decir, en los pacientes que respondieron ante la EMTr su zona irritativa probablemente coincidía con su zona de inicio ictal. Sin embargo

probablemente en el caso de los pacientes con una respuesta inadecuada a la EMTr, no existe una concordancia entre la zona irritativa y la de inicio ictal.

Ebus, Majoie, Arends y Boon (2004) analizan la relación entre la frecuencia y duración de las descargas epileptiformes y la frecuencia de crisis seis meses después de colocar un estimulador del nervio vago (ENV) y reportaron una reducción de crisis hasta en un 50%. Sin embargo mencionan que no encontraron una reducción en la frecuencia de descargas epileptiformes, lo cual coincide con lo reportado en nuestro estudio.

En un estudio realizado por Santiago-Rodríguez et al., (2006) en donde evaluaron el efecto de dos ciclos de ENV (30 s/5 min y 7 s/18 s) sobre la frecuencia de EEI reportaron una reducción de EEI del 41% en 80% de los pacientes con el primer ciclo de estimulación, sin embargo un incremento de hasta 385% en la frecuencia de EEI en 20% de la muestra con los dos ciclos de estimulación. Los autores relacionan una mejoría clínica entre el control de las crisis y la reducción de EEI ya que se reportó una reducción de crisis de 56% en el grupo de pacientes que disminuyeron sus EEI. Así los autores sugieren que el mecanismo de acción de la ENV podría ser la desincronización de la actividad del EEG por la reducción de EEI. Sin embargo a este respecto existe controversia ya que hay autores que mencionan que existe una mayor frecuencia de EEI antes del inicio de una crisis. En este sentido, Curtis y Avanzini (2001), proponen que más que predecir una crisis, los EEI reflejan crisis anteriores. Estos autores argumentan que en un EEI existe un periodo refractario posterior asociado a potenciales posinápticos inhibitorios que resultan protectores en el caso de crisis posteriores, manteniendo así bajos los niveles de excitación, por lo que un incremento de los EEI podría resultar benéfico.

En la presente investigación se observó una tendencia de incremento de los EEIM a largo plazo (40.3%) en el registro anterior al día tres de EMTr y (50.4%) en el registro anterior al día 5 de EMTr, incremento que se mantuvo hasta 30 días después de la EMTr en un 33.5%. Estos resultados no fueron observados en el grupo de estimulación placebo en donde se observó una tendencia de reducción

de la frecuencia de EEI después del tercer (32.4%) y quinto (39.4%) días de estimulación placebo que perdura hasta 30 días después de la estimulación placebo (36.3%). Nuestros resultados coinciden con lo propuesto por Curtis y Avanzini (2001), ya que los pacientes bajo EMTr tienden a incrementar la frecuencia de EEI (hasta un 59%) y esta tendencia está asociada con la tendencia de reducción de crisis (44%). Estos resultados apoyan la hipótesis de que pudiera resultar benéfico el aumento de las descargas epileptiformes interictales jugando un rol protector contra la presencia de crisis.

Por su parte Fregni y cols. (2005) reportaron una reducción significativa de los EEI tanto inmediatamente (31%) como 1 mes después (16%) de la EMTr. Aunado a ello, reportaron una reducción significativa de crisis dos semanas después de la EMTr hasta en un 72%.

En contraposición, en el estudio de Cantello et al. (2007) a pesar de haber encontrado una reducción significativa de EEI en una tercera parte de los pacientes estudiados con EMTr, no se reportó una reducción significativa de crisis en ellos.

A diferencia de los estudios mencionados anteriormente, en el presente estudio se evaluaron los cambios en la frecuencia de EEI diariamente durante el periodo de intervención, antes y después del día 1, 3 y 5 de EMTr. Ésta forma de evaluación probablemente sea más precisa, ya que evaluando la frecuencia de los EEI antes y después del tratamiento o al mes de seguimiento no es posible deducir si la actividad epileptiforme interictal se modificó en el lapso de la intervención.

Respecto a los cambios encontrados en la frecuencia de los EEI no podemos concluir que éstos se deban a variaciones cíclicas relacionadas con el paso del tiempo, pues cuando los pacientes recibieron estimulación placebo no se registraron los mismos incrementos de EEI.

En cuanto a la duración de los EEI en el presente estudio, en el grupo placebo se registró una tendencia a la reducción de 24.4% y 27.5% antes y después de la EMTr del tercer día y una tendencia a la reducción de 24.2% y 25.4% antes y

después de la EMTr del quinto día, esta reducción no permaneció en el mes de seguimiento. En el grupo placebo se obtuvo una tendencia a la reducción del 3 y 6% antes y después del tercer y quinto días, con una tendencia a la reducción del 14.7% en el mes de seguimiento. En otro estudio realizado por Santiago-Rodríguez et al. (2008) tampoco se encontraron diferencias significativas en la duración de EEI después de la EMTr.

D. EFECTO DE LA EMTr SOBRE LAS BANDAS DE FRECUENCIA DEL EEG

La actividad de base del EEG se modifica en diversos procesos cognitivos y se altera por distintas enfermedades. Existen escasos estudios que estudien la actividad de base en pacientes con epilepsia parcial. Díaz et al. (1998) encontraron anomalías generalizadas caracterizadas por una reducción de la potencia absoluta en la banda alfa y un ligero incremento de la banda theta. En nuestro estudio no se evaluaron las diferencias en el EEGq con respecto a sujetos sanos de las mismas características que los pacientes de nuestra muestra, por lo que resulta conveniente sugerir realizar este análisis para futuras investigaciones.

En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas en la PA delta, sin embargo se observa que conforme aumentan los días de EMTr también incrementa la PA delta (Figura 16). Con respecto a la PR delta se encontró un incremento significativo en el día 5 de EMTr ($p=0.03$). Las ondas delta reflejan inhibición de neuronas piramidales por circuitos locales generadas por la sumación de poshiperpolarizaciones de larga duración producidas por la apertura de canales de K^+ (Steriade, 1999). Este incremento resulta útil para incrementar la inhibición y así reducir la excitabilidad cortical. Así mismo conductualmente este incremento en el porcentaje de actividad delta pudo haberse visto reflejado en la sensación de sueño reportada por algunos pacientes de la muestra de estudio.

En la banda theta no se encontraron cambios significativos y se encontró un comportamiento similar a la EMTr con la estimulación placebo: incremento de la PA y PR theta inmediatamente después de la EMTr o placebo de los días 1 y 3, con reducción posterior a la EMTr o placebo del día 5 que perdura hasta 30 días

después de la EMTr. A diferencia de la estimulación placebo se encontró un incremento de la FM a lo largo del tratamiento con EMTr.

En la banda alfa se encontró una tendencia de reducción gradual de la PA y PR asociada a la EMTr, no significativa, con incremento súbito de la PA antes de la EMTr del día 5. Así mismo, se observó una tendencia de reducción de la FM durante y después del tratamiento con EMTr que fue mayor inmediatamente después de cada sesión con EMTr o con estimulación placebo. Estos cambios en la FM resultaron significativos respecto a lo largo del tiempo, no por la estimulación.

Respecto a la banda beta se encontraron cambios muy discretos en la PA beta caracterizados por un ligero incremento posterior a la EMTr de los días 1 y 3 con reducción posterior a la EMTr del día 5 y finalmente recuperando los niveles basales 30 días después de la EMTr. El incremento de la PR beta después del tercer día de EMTr fue significativo asociado al cambio a lo largo del tiempo no al tipo de estimulación.

Estudios anteriores que han evaluado los efectos de la EMTr de baja frecuencia sobre la modulación de la actividad eléctrica cerebral en voluntarios sanos (Strens et al., 2002; Chen et al., 2003). Así, el grupo de Strens (2002) encontró una reducción del 6% de la PA alfa no significativa y, Chen et al. (2003) reportaron un incremento de la PA alfa inmediatamente después de la EMTr, así como un incremento de la PA beta a los 15 minutos de EMTr. En el presente estudio encontramos una tendencia de incremento de la PA beta después de la EMTr de los días 1, 3 y 5 lo cual concuerda con los reportes anteriores

En otro estudio realizado por Brignani et al. (2008) se analizaron los efectos “online” de la EMTr de baja frecuencia en sujetos sanos. Este análisis mostró un incremento significativo de la PA alfa y beta.

Es claro que la EMTr de baja frecuencia disminuye la excitabilidad de la corteza cerebral, generando depresión a largo plazo (Kobayashi y Pascual-Leone, 2003). En individuos voluntarios sanos esto se ve reflejado por el incremento de la PA

alfa que refleja mecanismos inhibitorios de conexiones de neuronas piramidales con interneuronas inhibitorias, propiciando el estado apagado propuesto por Miller (2007), que favorece la inhibición. Sin embargo, en pacientes con epilepsia existe una reducción de la PA alfa asociada a la EMTr. Pese a esto, en la muestra del presente estudio se observa una tendencia de reducción de la PA alfa, además de una tendencia de reducción de la frecuencia de crisis de más del 50%. Si el tener menos alfa implicara tener menos inhibición, los pacientes presentarían mayor número de crisis, por lo que no podemos afirmar que estamos reduciendo la inhibición en los pacientes con epilepsia sometidos a EMTr. Una cuestión importante a considerar en la interpretación de nuestros resultados es que en los pacientes con epilepsia de entrada existe una alteración en el ritmo alfa en su actividad de base (Díaz et al., 1998) por lo que los mecanismos de inhibición-excitación están alterados y no podemos interpretar los cambios en el ritmo alfa basándonos en una condición de un sujeto sano en donde no existe afección de estos mecanismos.

Respecto a los hallazgos de la banda beta se sabe que este ritmo refleja procesos de alertamiento en el estado del EEG que Miller (2007) denomina encendido-desincronizado. Nuestros resultados concuerdan con lo propuesto por Chen et al. (2003) y Brignani et al. (2008) en donde también se reportó un incremento de la PA beta en sujetos sanos. Nosotros también encontramos un incremento de la PA beta en pacientes con epilepsia (Figura 16) y consideramos que estos incrementos discretos en la PA beta pueden resultar benéficos para la reducción de crisis, ya que podrían estar propiciando un estado cerebral desincronizado que contrarresta los efectos de hipersincronía de los circuitos del foco epiléptico presentes en la epilepsia (Miller, 2007). Esta relación está fundamentada en el hallazgo de una correlación negativa significativa entre la PA de la banda beta y la frecuencia de crisis (-0.81).

La falta de significancia de nuestros resultados del espectro de potencias pudo deberse a que se compararon los electrodos estimulados que fueron frontales y temporales, sin embargo se sabe que existen variaciones naturales de la PA

dependiendo de la región (frontal, temporal, etc.). Por otra parte, se ha observado que los efectos de la EMTr no son locales, sino que se extienden a otras áreas no directamente estimuladas por conexiones transinápticas (Gerschlager, Siebner & Rothwell, 2001), por lo que se sugiere sería importante analizar los cambios en el espectro de potencia no de sólo la región estimulada físicamente sino de otras regiones cerebrales con conectividad funcional con el área estimulada.

IX. CONCLUSIONES

1. Con la EMTr a 0.5 Hz, 110% del umbral motor de reposo, por 30 minutos, aplicada durante 5 días a pacientes con epilepsia parcial se observó una tendencia a la reducción de la frecuencia de crisis, un 44% de manera inmediata y hasta 30 días después. El grupo placebo presentó una tendencia de incremento en la frecuencia de las crisis del 20%, las diferencias entre la frecuencia de crisis antes y después de la EMTr y entre los dos grupos no fueron significativas.
2. Los factores que se asociaron a una mejor respuesta a la EMTr fueron una edad y menor tiempo de evolución.
3. Se observaron dos respuestas en cuanto a la frecuencia de EEI después de la EMTr: una tendencia inmediata de reducción de crisis, presentada inmediatamente después de cada sesión de EMTr, que también se observó en el grupo placebo; así como una respuesta a largo plazo como una tendencia de incremento en la frecuencia de EEI por minuto de hasta un 40 y 50% en los registros anteriores a las sesiones de EMTr de los días 3 y 5, únicamente observada en el grupo placebo. Ninguna de estas diferencias fue significativa.
4. No se encontraron cambios significativos en la PA de ninguna de las bandas de frecuencia. Sin embargo, la EMTr provocó incrementó significativo de hasta un 23.8% de la PR delta con valores más altos durante el día 5 de la EMTr.
5. Se encontró una correlación negativa significativa entre la frecuencia de crisis y la PA beta en el mes de seguimiento posterior a la EMTr así como una correlación positiva significativa entre la frecuencia de crisis y la PA theta en el mes de seguimiento posterior a la EMTr.
6. Las reacciones adversas fueron cefalea, contracciones musculares, fatiga y sueño.

X. REFERENCIAS

- Akamatsu N, Fueta Y, Endo Y, Matsunaga K, Uozumi T y Tsuji S. 2001. Decreased susceptibility to pentylentetrazol-induced seizures after low-frequency transcranial magnetic stimulation in rats. *Neuroscience Letters* **310**, 153-156.
- Allam N, Brasil-Neto JP, Brandão P, Weiler F, Barros Filho J y Tomaz C. 2007. Relief of primary cervical dystonia symptoms by low frequency transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex: case report. *Arquivos de Neuropsiquiatria* **65**, 697-699.
- Altman DG y Bland JM. 2005. Treatment allocation by minimization. *BMJ* **330**, 843.
- Aminoff MJ. 1992. Electroencefalography: general principles and clinical application. En: MJ Aminoff (Ed.), *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. (pp. 41-63). Philadelphia: Churchill – Livingstone.
- Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA y Messmer S. 2004. Pregabalin Add-on Treatment: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose–Response Study in Adults with Partial Seizures. *Epilepsia* **45**, 20-27.
- Ayala GF, Matsumoto H y Gumnit RJ. 1970. Excitability changes and inhibitory mechanism in neocortical neurons during seizures, *Journal of Neurophysiology* **33**, 73-85.
- Barker A. 2002. The History and basic principles of magnetic nerve stimulation. En: A Pascual-Leone, N Davey, J Rothwell y E Wassermann (Eds.), *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. (pp.9-14). London: Arnold Publishers.
- Barker AT, Jalinous R y Freeston IL. 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* **1**, 1106-7.
- Baxter MG. 1992. Effect of lamotrigina, some pyrimidine analogues and other centrally acting drugs on scopolamine-induced memory deficit in mice and rats. Wellcome Foundation Internal Report BPHP/92/0017,

- Beleza P. 2009. Refractory epilepsy: A Clinically Oriented Review. *European Neurology* **62**, 65-71.
- Ben-Menachen E, French J.1998. Vigabatrine. En: J. Engel y Th. Pedley (Eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. (pp. 1609-1613), Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Bliss TVP y Lomo T. 1973. Long-Lasting Potentiation of Synaptic Transmission in the dentate Area of the Anaesthetized Rabbit Following Stimulation of The Perforant Path. *Journal of Physiology* **232**, 331-356.
- Blume WT y Wolf P. 1998. Introduction to the Epilepsies. En: J. Engel y Th. Pedley (Eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. (pp. 765-766), Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Blume WT. 2001. Interictal Electroencephalography in neocortical epilepsy. En: HS Lüders y YG Comair (Eds.), *Epilepsy Surgery*. (pp. 403-412), Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W y Engel J Jr. 2001. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* **42**, 1212-1218.
- Bohning DE, Shastri A, McConnell KA, Nahas Z, Lorberbaum JP, Roberts DR, Teneback C, Vincent DJ y George MS. 1999. A combined TMS/fMRI study of intensity-dependent TMS over motor cortex. *Biological Psychiatry* **45**, 385-394.
- Brasil-Neto JP, de Araujo DP, Teixeira WA, Araújo VP y Boechat-Barros R. 2004. Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation: lack of additional benefit with prolonged treatment. *Arquivos de Neuropsiquiatria* **62**, 21-25.
- Brunelin J, Poulet E, Boeue C, Zeroug-vial H, d'Amato T y Saoud M. 2007. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: a review. *Encephale* **33**, 126-134.

- Brignani D, Manganotti P, Rossini PM y Miniussi C. 2008. Modulation of cortical oscillatory activity during transcranial magnetic stimulation. *Human Brain Mapping* **29**, 603-612.
- Boutros NN, Berman RM, Hoffman R, Miano AP, Campbell D y Ilmoniemi R. 2000. Electroencephalogram and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depression and Anxiety* **12**, 166-169.
- Cantello R, Civardi C, Varrasi C, Vicentini R, Cecchin M, Boccagni C y Monaco F. 2006. Excitability of the human epileptic cortex after chronic valproate: a reappraisal. *Brain Research* **1099**, 160-166.
- Cantello R, Rossi S, Varrasi C, Ulivelli M, Civardi C, Bartalini S, Vatti G, Cincotta M, Borgheresi A, Zaccara G, Quartarone A, Crupi D, Lagana A y Inghilleri M. 2007. Slow Repetitive TMS for Drug-resistant Epilepsy: Clinical and EEG Findings of a Placebo-controlled Trial. *Epilepsia* **48**, 366-374.
- Chen WH, Mima T, Siebner HR, Oga T, Hara H, Satow T, Begum T, Nagamine T y Shibasaki H. 2003. Low-frequency rTMS over lateral premotor cortex induces lasting changes in regional activation and functional coupling of cortical motor areas. *Clinical Neurophysiology* **114**, 1628-1637.
- Chen WR, Lee S, Kato K, Spencer DD, Shepherd GM y Williamson A. 1996. Long-term modifications of synaptic efficacy in the human inferior and middle temporal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **93**, 8011-8015.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M y Cohen LG. 1997. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* **48**, 1398-1403.
- Chibbaro G, Daniele M, Alagona G, Di Pasquale C, Cannavò M, Rapisarda V, Bella R y Pennisi G. 2005. Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. *Neuroscience Letters* **383**, 54-57.

- Christie BR, Kerr DS y Abraham WC. 1994. Flip side of synaptic plasticity: long-term depression mechanisms in the hippocampus. *Hippocampus* **4**, 127-135.
- Cincotta M, Borgheresi C, Balestrieri F, Rossi L, Zaccara G y Ulivelli M. 2003. Suprathreshold 0.3 Hz repetitive TMS prolongs the cortical silent period: Potential Implications for therapeutic trials in Epilepsy. *Clinical Neurophysiology* **114**, 1827-1833.
- Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R y Grisaru N. 2004. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry* **161**, 515-524.
- Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W y Hallett M. 1990. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **75**, 350-357.
- Cooley JW y Tukey JW. 1965. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics of Computation* **19**, 297-301.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. 1981. *Epilepsia* **22**, 489-501.
- Curtis M y Avanzini G. 2001. Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Progress in Neurobiology* **63**, 541-567.
- Daniele O, Brighina F, Piazza A, Giglia G, Scalia S y Fierro B. 2003. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with cortical dysplasia: a preliminary study. *Journal of Neurology* **250**, 761-762.
- Díaz GF, Virués T, San Martín M, Ruíz M, Galán L, Paz L y Valdés P. 1998. Generalized background qEEG abnormalities in localized symptomatic epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **106**, 501-507.
- Dichter MA y Ayala GF. 1987. Cellular mechanisms of epilepsy: A status report. *Science* **237**, 157-164.

- Ebus SCM, Majoie JBA, Arends JBA y Boon PJA. 2004. Can spikes predict seizure frequency? Results of a pilot study in severe childhood epilepsies treated with vagus nerve stimulation. *Seizure* **13**, 494-498.
- Emerson R, Turner CA, Pedley TA, Walczak TS y Forgione M. 1995. Propagation patterns of temporal spikes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **94**, 338–348.
- Engel J Jr. 1996. Surgery for seizures. *New England Journal of Medicine* **334**, 647-52.
- Engel J Jr y Ackermann R. 1982. Interictal EEG spikes correlate with decreased, rather than increased, epileptogenicity in amygdaloid kindling. *Brain Research* **241**, 75–86.
- Engel J. y Pedley TA. 1997. Introduction: What Is Epilepsy? En J. Engel y T.A. Pedley (Eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook Vol I.* (pp. 1-7), Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Engel J Jr, Dichter MA y Schwartzkroin PA. 1998. Basic mechanisms of Human Epilepsy. En J. Engel y T.A. Pedley (Eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook Vol I.* (pp. 499-512), Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Engel JJr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gummit R, Zahn C, Westbrook E y Enos B. 2003. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* **60**, 538-547.
- Evans, S. Day and P. Royston. 2008. MINIM A program for randomizing patients to treatment groups in clinical trials by the method of minimisation Available from http://www.sgul.ac.uk/depts/chs/discipline-groups/stat_guide/minim.cfm Accessed 23.10.08.
- Farrell, M.A. y Vinters, H.V. General Neuropathology of Epilepsy. 1998. En: J. Jr. Engel y T. A. Pedley (Eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook Vol I* (pp. 157-175). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.

- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG y Marsden CD. 1992. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *Journal of Physiology* **453**, 525-546.
- Fernandez del Olmo M, Bello O y Cudeiro J. 2007. Transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* **118**, 131-139.
- Fisher R S, Boas W E, Blume W, Elger Ch, Genton P, Lee P y Engel J Jr. 2005. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* **46**, 470-472.
- Foldvary N. 2001. Ictal electroencephalography in neocortical epilepsy. En HO Luders y YG Comair (Eds.), *Epilepsy Surgery*. (pp.431-439). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, Martin C y Jerabek P. 1997. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport* **8**, 2787-2791.
- Fregni F, Thome-Souza S, Berman F, Marcolin MA, Herzog A, Pascual-Leone A y Valente KD. 2005. Antiepileptic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cortical malformations: an EEG and clinical study. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* **83**, 57-62.
- Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP, Pascual-Leone A y Valente KD. 2006. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Annals of Neurology* **60**, 447-455.
- Gerschlager W, Siebner H y Rothwell J. 2001. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* **57**, 449-455.
- Gianelli M, Cantello R, Civardi C, Naldi P, Bettucci D, Schavella MP y Mutani R. 1994. Idiopathic generalized epilepsy: magnetic stimulation of motor cortex time-locked and unlocked to 3Hz spike and wave discharges. *Epilepsia* **35**, 53-60.

- Gibbs FA, Davis H y Lennox WG. 1935. The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Archives of Neurology and Psychiatry* **34**, 1133-1148.
- Graf T, Engeler J, Achermann P, Mosimann UP, Noss R, Fisch HU y Schlaepfer TE. 2001. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep. *Psychiatry Research* **107**,1-9.
- Gram L. 1998. Oxcarbazepine. En: J. Engel y Th. Pedley (Eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. (pp. 1541-1543), Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Griskova I, Ruksenas O, Dapsys K, Herpertz S y Hoppner J. 2007. The effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on resting EEG power spectrum in healthy subjects. *Neuroscience Letters* **419**, 162-167.
- Gustafsson B y Wigström H. 1988. Physiological mechanisms underlying long-term potentiation. *Trends in Neurosciences* **11**, 156-162.
- Hallet M. 2000. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* **406**, 147-150.
- Hamer HM, Reis J, Mueller HH, Knake S, Overhof M, Oertel WH y Rosenow F. 2005. Motor cortex excitability in focal epilepsies not including the primary motor-area: a TMS study. *Brain* **128**, 811-818.
- Hellier JL, Patrylo PR, Dou P, Nett M, Rose GM y Dudek FE. 1999. Assessment of inhibition and epileptiform activity in the septal dentate gyrus of freely behaving rats during the first week after kainate treatment. *Journal of Neuroscience* **19**, 10053-10064.
- Hoffman RE y Cavus IC. 2002. Slow Transcranial Magnetic Stimulation, Long-Term Depotentiation, and Brain Hyperexcitability Disorders. *American Journal of Psychiatry* **159**, 1093-1102.
- Holmes GL y Khazipov R. 2007. Basic Neurophysiology and the Cortical basis of EEG. En AS Blum y SB Rutkove (Eds.), *The Neurophysiology Primer*. New Jersey: Humana Press.

- Hyunji Bae E, Schrader LM, Machii K, Alonso-Alonso M, Riviello JJr, Pascual-Leone A y Rotenberg A. 2007. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy & Behavior* 10, 521-528.
- Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, Karhu J, Aronen HJ, Naatanen R, y Katila T. 1997. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport* 8, 3537–3540.
- Isojarvi JL, Tauboll E, Herzog AG. 2005. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs* 19, 207-223.
- Isokawa-Akesson M, Wilson C L y Babb T L. 1987. Inhibition in synchronously firing human hippocampal neurons: auto-and-cross correlation analyses in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 1, 17-34.
- Ives JR, Rotenberg A, Poma R, Thut G y Pascual-Leone A. 2006. Electroencephalographic recording during transcranial magnetic stimulation in humans and animals. *Clinical Neurophysiology* 117, 1870–1875.
- Jensen O. & Tesche C. 2002. Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *European Journal of Neuroscience* 15, 1395-1399.
- Jensen O, Gelfand J, Kounios J, Lisman J 2002 Oscillations in the Alpha Band (9-12 Hz) Increase with Memory Load during Retention in a Shortterm Memory Task. *Cerebral Cortex* 12, 877-882.
- Jensen O. 2006 Maintenance of multiple working memory items by temporal segmentation *Neuroscience* 139, 237-249.
- John ER, Prichep LS, Friedman J y Easton P. 1988. Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunction. *Science* 239, 162-169.
- Joo EY, Han SJ, Chung SH, Cho JW, Seo DW y Hong SB. 2007. Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations. *Clinical Neurophysiology* 118, 702-708.

- So K. 2001. Interictal electroencephalography in temporal lobe epilepsy. En HO Luders y YG Comair (Eds.), *Epilepsy Surgery*. (pp. 393-402). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Kernell D y Wu C. Post-synaptic effects of cortical stimulation on forelimb motoneurons in the baboon. *Journal of Physiology* **191**, 673-690.
- Kinoshita M, Ikeda A, Begum T, Yamamoto J, Hitomi T y Shibasaki H. 2005. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for seizure suppression in patients with extratemporal lobe epilepsy-A pilot study. *Seizure* **14**, 387-392.
- Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. 2007. EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Research Reviews* **53**, 63-88.
- Ko D, Rho J, de Giorgio C, Sato S, 1998. Benzodiazepines. En: J. Engel y Th. Pedley (Eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. (pp. 1475-1479), Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Kobayashi M. y Pascual-Leone A. 2003. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet* **2**, 145-156.
- Komssi S, Aronen HJ, Huttunen J, Kesäniemi M, Soine L, Nikouline VV, Ollikainen M, Roine RO, Karhu J, Savolainen S y Ilmonieni RJ. 2002. Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* **113**, 175-184.
- Kuba R, Brázdila M, Kalinab M, Procházkab T, Hovorkac J, Nežádalc T, Hadačd J, Brožováe K, Sebroňováe V, Komáreke V, Marusičf P, Ošlejškovaá H, Zárubováe J y Rektora I. 2009. Vagus nerve stimulation: Longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure* **18**, 269-274.
- Kwan P y Brodie MJ. 2002. Refractory epilepsy: A progressive, intractable but preventable condition? *Seizure* **11**, 77-84.
- Lagerlund TD. 2002. Digital Signal processing. En JR Daube (Ed.), *Clinical Neurophysiology* (pp. 41-52), New York: Oxford University Press.
- Lemon R. 2002. Basic physiology of transcranial magnetic stimulation. En A Pascual Leone, N Davey, J Rothwell, E Wassermann y BK Puri (Eds.),

Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation (pp.61-74), New York: Arnold Publishers.

- Lesser RP. 1999. Unexpected places: how did vagus nerve stimulation become a treatment for epilepsy? *Neurology* **52**, 11178.
- Linxia L, Zhenggang Y y Xiaolin H. 2007. The influence of low-frequency rTMS on EEG of rats. *Neuroscience Letters* **412**, 143-147.
- Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, Iyer M, Wassermann EM, y Hallett M. 2005. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Movement Disorders* **21**, 325-331.
- Lopes da Silva F. 1999. EEG Analysis: Theory and Practice. En E Niedermeyer y F Lopes da Silva (Eds.), *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. (pp. 1135-1163), Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins.
- Löscher W. 2005. How to Explain Multidrug Resistance in Epilepsy? *Epilepsy Currents* **5**, 107-112.
- Lothman EW. 1993. The neurobiology of epileptiform discharges. *The American Journal of EEG Technology* **33**, 93-112.
- Macdonald RL. 1998. Cellular effects of antiepileptic drugs. En: J. Engel y Th. Pedley (Eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. (pp. 1383-1389), Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Macdonell RA, King MA, Newton MR, Curatolo JM, Reutens DC y Berkovic SF. 2001. Prolonged cortical silent period after transcranial magnetic stimulation in generalized epilepsy. *Neurology* **57**, 706-708.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H y Pascual-Leone A. 2000. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Experimental Brain Research* **133**, 425-430.
- Martin JH. 1991. The collective electrical behavior of cortical neurons: the electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. En: ER Kandel, JH Schwartz y TM Jessel (Eds.), *Principles of neural science*. (pp. 777-791), Norwalk: Appleton and Lange.

- Mattson RH, Cramer JA, Delgado-Escueta AV, Smith DB y Collins JF. 1983. A design for the prospective evaluation of the efficacy and toxicity of antiepileptic drugs in reducing seizures. *Neurology* **33**, S14-25.
- Mattson R. 1998. Carmamazepine. En: J. Engel y Th. Pedley (Eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. (pp. 1492-1493), Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Menkes DL y Gruenthal M. 2000. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* **41**, 240-242.
- Miller R. 2007. Theory of the normal waking EEG: From single neurons to waveforms in the alpha, beta and gamma frequency ranges. *International Journal of Psychophysiology* **64**, 18-23.
- Misawa S, Kuwabara S, Shibuya K, Mamada K y Hattori T. 2005. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for epilepsia partialis continua due to cortical dysplasia. *Journal of the Neurological Sciences* **234**, 37-39.
- Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ y Vredeveld JW. 2001. Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache* **41**, 565-72.
- Multani P, Myers RH, Blume HE, Schomer DL y Sotrel A. 1994. Neocortical dendritic pathology in human partial epilepsy: a quantitative Golgi study. *Epilepsia* **35**, 728-736.
- Niedermeyer E. 1999a. Epileptic seizure disorders. En E Niedermeyer y F Lopes da Silva (Eds.), *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. (pp. 476-585), Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins.
- Niedermeyer E. 1999b. The Normal EEG of the Waking Adult. En E Niedermeyer y F Lopes da Silva (Eds.), *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. (pp. 167-186), Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins.
- Niedermeyer E, Lopes Da Silva F. 1999. Abnormal EEG patens: epileptic and paroxysmal events. En E Niedermeyer y F Lopes da Silva (Eds.),

Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. (pp. 235-260), Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.

- Okamura H, Jing H y Takigawa M. 2001. EEG modification induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology* **18**, 318-325.
- Olejniczak P. 2006. Neurophysiologic Basis of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology* **23**, 186–189.
- Patton HD y Amassian VE. 1954. Single and multiple unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *Journal of Neurophysiology* **17**, 345-363.
- Patwardhan RV y Mathern GW. 2004. Surgical Treatment of Therapy-Resistant Epilepsy. *Continuum Lifelong Learning in Neurology: Epilepsy* **10**, 100- 118.
- Paus T, Sipila PK y Strafella AP. 2001. Synchronization of Neuronal Activity in the Human primary Motor Cortex by TMS: An EEG Study. *Journal of Neurophysiology* **86**, 1983-1990.
- Peltola J, Coetzee C, Jiménez F, Litovchenko T, Ramaratnam S, Zaslavskiy L, Lu Z y Sykes DM. 2009. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* **50**, 406-414.
- Pfurtscheller G. 2003. Induced oscillations in the alpha band: functional meaning. *Epilepsia* **44**, 2-8.
- Reddy D. 2004. Role of neurosteroids in catamenial epilepsy. *Epilepsy Research* **62**, 99-118.
- Ricardo Gracell J. 2004. Aportes del electroencefalograma convencional y el análisis de frecuencias para el estudio del trastorno por déficit de atención. Primera parte. *Salud Mental* **27**, 22-27.
- Ricardo Gracell J, Fernández-Bouzas A, Harmony Th y Ballesteros A. 2002. Importancia de la sustracción de un factor de escala global de las potencias absolutas del electroencefalograma para la ubicación precisa de la actividad electroencefalográfica anormal. *Salud Mental* **25**, 25-34.

- Rocha-Arrieta L L. 2005. La enfermedad que alguna vez fue sagrada. *Ciencia. Revista de la Academia Mexicana de Ciencias* **56**, 6- 13.
- Rodríguez-Leyva I. 2004. Epilepsia de Difícil Control. Nuevos Esquemas Terapéuticos. En F Rubio-Donnadieu y JC Reséndiz-Aparicio (Eds), *Lineamientos para el tratamiento quirúrgico de la epilepsia* (pp. 27- 34). México: Programa Prioritario de Epilepsia SSA.
- Rosenow, F. y Lüders, H. (2001). Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* **124**, 1683-1700.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y y Lücking CH. 1994. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **91**, 79-92.
- Rowan J. 1998. Valproate. En: J. Engel y Th. Pedley (Eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. (pp. 1599-1605), Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Rubio-Donnadieu, F., García-Pedroza, F. y Velasco-Fernández, R. 1991. Prevalence of epilepsy in elementary school children in México. *Epilepsia*, **32**, S11.
- Rudiak D y Marg E. 1994. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **93**, 358-371.
- Ruohonen J y Ilmoniemi RJ. 2002. Physical principles for transcranial magnetic stimulation. En: A Pascual-Leone, NJ Davey, J Rothwell, EM Wasserman y BK Puri (Eds.), *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. (pp.18-29), London: Arnold Publishers.
- Santiago-Rodríguez E, Alonso-Vanegas M, Cárdenas-Morales L, Harmony T, Bernardino M y Fernpandez-Bouzas A. 2006. Effects of two different cycles of vagus nerve stimulation on interictal epileptiform discharges. *Seizure* **15**, 615-620.

- Santiago-Rodriguez E, Cárdenas-Morales L, Harmony T, Fernández-Bouzas A, Porrás Kattz E y Hernández A. 2008. Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. *Seizure* **17**, 677-683.
- Schomer DL. 2007. The Normal EEG in Adult. En AS Blum y SB Rutkove (Eds.), *The Neurophysiology Primer*. New Jersey: Humana Press.
- Schürmann M y Basar E. 1999. Alpha oscillations shed new light on relation between EEG and single neurons. *Neuroscience Research* **33**, 79–80.
- Sharbrough FW. 1999. Nonspecific abnormal EEG patterns. En E Niedermeyer y F Lopes da Silva (Eds.), *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. (pp. 215-234), Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins.
- Sherwin A, Quesney F, Gauthier S y Olivier A. 1992. Biochemical markers of excitability in human neocortex. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* **18**, 640-644.
- Siebner HR, Willoch F, Peller M, Auer C, Boecker H, Conrad B y Bartenstein P. 1998. Imaging brain activation induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* **9**, 943-948.
- Staley KJ y Dudek E. 2006. Interictal spikes and epileptogenesis. *Epilepsy Currents* **6**, 199-202.
- Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen L y Classen J. 2002. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *Journal of Physiology* **543**, 699-708.
- Steinhoff BJ, Stodieck SR, Paulus W y Witt TN. 1992. Transcranial stimulation. *Neurology* **42**, 1429-1430.
- Steriade M. 1999. Cellular Substrates of Brain Rhythms . En E Niedermeyer y F Lopes da Silva (Eds.), *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. (pp. 31-83), Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins.

- Strens LHA, Oliviero A, Bloem BR, Gerschlager W, Rothwell JC y Brown P. 2002. The effects of subthreshold 1 Hz repetitive TMS on cortico-cortical and interhemispheric coherence. *Clinical Neurophysiology* **113**, 1279-1285.
- Stuart G, Schiller J y Sakman B. 1997. Action potential initiation and propagation in rat neocortical pyramidal neurons. *Journal of Physiology* **505**, 617-632.
- Tergau F, Naumann U, Paulus W y Steinhoff J. 1999. Low-frequency transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* **353**, 2209.
- Thakor NV y Tong S. 2004. Advances in Quantitative Electroencephalogram Analysis Methods. *Annual Review of Biomedical Engineering* **6**, 453-495.
- Theodore WH, Hunter K, Chen R, Vega-Bermudez F, Boroojerdi B, Reeves-Tyrer P, Werhahn K, Kelley KR y Cohen L. 2002. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* **59**, 560-562.
- Traub, R. 1979. Neocortical pyramidal cells: a model with dendritic calcium conductance reproduces repetitive firing and epileptic behavior. *Brain Research* **173**, 243-257.
- Valentin A, Arunachalam R, Mesquita-Rodrigues A, García Seoane J, Richardson M, Mills K y Alarcon G. 2007. Late EEG responses triggered by transcranial magnetic stimulation (TMS) in the evaluation of focal epilepsy. *Epilepsia* **49**, 470-480.
- Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Boleaga B, Jimenez F, Brito F y Marquez I. 2000. Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. *Epilepsia* **41**, 158-169.
- Von Stein A y Sarntheim J. 2000. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *International journal of Psychophysiology* **38**, 301-313.
- Wang H, Wang X y Scheich H. 1996. LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport* **7**, 521-525.

- Wassermann EM. (1998) Report on risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): suggested guidelines from the International Workshop on Risk and Safety of rTMS, June 5-7 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **108**, 1– 16.
- Wedegaertner FR, Garvey MA, Cohen LG, Hallet M y Wassermann EM. 1997. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can reduce action myoclonus (abstract). *Neurology* **48**, A119.
- Westbrook GL. 2000. Seizures and Epilepsy. En: ER Kandel, JH Schwartz y TH Jessell. *Principles of Neural Science* (pp.910-935). New York: Mc Graw Hill.
- Ziemann U, Lönnecker BJ, Steinhoff BJ y Paulus W.1996. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of Neurology* **40**, 367-378.

XI. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Desplazamiento Despolarizante Paroxístico | 9 |
| Figura 2. Bases Fisiológicas del EEG | 14 |
| Figura 3. Origen de puntas y ondas lentas en el EEG de Superficie | 17 |
| Figura 4. Grafoelementos Epileptiformes | 19 |
| Figura 5. Espectro de potencia del EEG | 21 |
| Figura 6. Mecanismo de acción de la EMT | 25 |
| Figura 7. Diseño Experimental | 43 |
| Figura 8. Ventana de programa Minim: allocation by minimisation in clinical trials | 46 |
| Figura 9. Frecuencia de crisis por semana | 53 |
| Figura 10. Porcentaje de cambio en la frecuencia de crisis por paciente | 56 |
| Figura 11. Análisis de Conglomerados | 57 |
| Figura 12. Registro EEG de paciente con epilepsia frontal | 58 |
| Figura 13. Frecuencia de Eventos Epileptiformes Interictales | 60 |
| Figura 14. Porcentaje de cambio en la frecuencia de Eventos Epileptiformes Interictales por paciente | 63 |
| Figura 15. Duración de Eventos Epileptiformes Interictales | 64 |
| Figura 16. Potencias Absolutas | 66 |
| Figura 17. Potencias Relativas | 70 |
| Figura 18. Frecuencias Medias | 73 |

Tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Clasificación de la Epilepsia | 9 |
| Tabla 2. Características de los pacientes de la muestra | 50 |
| Tabla 3. Umbral Motor e Intensidad de Estimulación | 52 |
| Tabla 4. Respuesta Individual en la frecuencia de crisis | 54 |

ABREVIATURAS

| | |
|-------|--|
| AVP | Ácido Valpróico |
| CBZ | Carbamazepina |
| CCTCG | Crisis Complejas Tónico Clónico Generalizadas |
| CPC | Crisis Parciales Complejas |
| CPCSG | Crisis Parciales Complejas Secundariamente Generalizadas |
| CPS | Crisis Parciales Simples |
| DDP | Desplazamiento Despolarizante Paroxístico |
| DFH | Fenitoína |
| EAIP | Estimulación Asociativa Intervencional Pareada |
| EEI | Evento Epileptiforme Interictal |
| EEG | Electroencefalograma |
| EEGq | Electroencefalograma Cuantitativo |
| EMT | Estimulación Magnética Transcraneal |
| EMTr | Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva |
| ENV | Estimulación del Nervio Vago |
| EPC | Epilepsia Parcial Continua |
| EMG | Electromiografía |
| FEG | Factor de Escala Global |
| FM | Frecuencia Media |
| GABA | Acido Gama Amino Butírico |
| Hz | Hertz |
| IBE | International Bureau for Epilepsy |
| ILAE | International League Against Epilepsy |
| IRMf | Imagen por Resonancia Magnética funcional |
| LTG | Lamotrigina |
| MAE | Medicamentos Antiepilépticos |
| ms | milisegundos |
| M1 | Corteza Motora Primaria |

| | |
|-------|--|
| NMDA | N-Metil-D-Aspartato |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PA | Potencia Absoluta |
| PEM | Potencial Evocado Motor |
| P-gp | Glicoproteína P |
| PR | Potencia Relativa |
| PRIM | Primidona |
| PSC | Periodo de Silencio Cortical |
| SNC | Sistema Nervioso Central |
| s | segundos |
| TEP | Tomografía por Emisión de Positrones |
| UM | Umbral Motor |
| TIRDA | Temporal Intermittent Rythmic Delta Activity |
| μs | microsegundos |
| μV | microvolts |

APENDICE 1. HOJA DE REGISTRO DE DATOS

HOJA DE REGISTRO

Fecha:

1.1 DATOS DEL PARTICIPANTE

Nombre:

Reg. No:

Edad:

Sexo:

Fecha de Nacimiento:

Lugar de Nacimiento:

Estado Civil:

Escolaridad:

Ocupación:

Dominancia Manual:

Ingreso Mensual:

Teléfono:

Dirección:

Familiar que lo acompaña:

1.2 ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

Gestación y nacimiento (sufrimiento fetal, daño cerebral perinatal):

Antecedente de crisis febriles en la Infancia:

Infecciones en la infancia:

TCE (especificar grado, pérdida de la conciencia):

Otras enfermedades:

Antecedentes Heredo Familiares:

Padecimiento Actual:

1.3 HISTORIA DE CRISIS

Causa (conocida / desconocida):

Edad de inicio:

Tipo de la primera crisis:

Frecuencia de inicio de crisis:

Tipos de Crisis en orden de severidad:

a)

b)

c)

d)

Promedio del número de crisis al mes:

Periodo máximo de libertad de crisis:

Máxima frecuencia de crisis en un periodo de 24 hrs:

1.4 HISTORIA DE MEDICACIÓN ANTIEPILÉPTICA

| Medicamento | Dosis | Desde | Hasta | Resultados |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|
|--------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|

Medicación Actual:

1.5 PATRÓN CLÍNICO DE CRISIS

Crisis Predominantes:

Duración aproximada:

Agentes Precipitantes:

Aura:

Conducta alterada:

Generalización Secundaria:

Periodo Posictal:

Localización Clínica:

Lateralización Clínica:

1.6 ESTUDIOS REALIZADOS

1.6.1 Neurofisiología

| Nombre del Estudio | Fecha | Hallazgos |
|---------------------------|--------------|------------------|
|---------------------------|--------------|------------------|

EEG

Video EEG

Polisomnografía

1.6.2 Niveles Séricos

1.6.3 Neuroimagen

| Nombre del Estudio | Fecha | Hallazgos |
|---------------------------|--------------|------------------|
|---------------------------|--------------|------------------|

TAC

RM

SPECT

PET

1.7 EEG INICIAL

Presencia de grafoelementos epileptiformes

| Tipo | Duración | Amplitud | Frecuencia |
|-------------|-----------------|-----------------|-------------------|
|-------------|-----------------|-----------------|-------------------|

Localización Zona Epileptogénica:

Lateralización EEG:

Diagnóstico Final:

1.7 PARÁMETROS DE ESTIMULACIÓN (TMS)

Umbral Motor Pollicis Brevis:

Problemas durante la estimulación:

1.8 PROGRAMACIÓN

| SESIÓN 1 | SESIÓN 2 | SESIÓN 3 | SESIÓN 4 | SESIÓN 5 | SEGUIMIENTO |
|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|
| | | | | | |

| SESIÓN 1 | SESIÓN 2 | SESIÓN 3 | SESIÓN 4 | SESIÓN 5 | SEGUIMIENTO |
|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|
| | | | | | |

APENDICE 2. HOJA INFORMATIVA



INSTITUTO DE NEUROBIOLÓGÍA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOJA DE INFORMACIÓN (PACIENTES)

La Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) es una técnica no invasiva y que no provoca dolor, que permite modificar la actividad de las neuronas del cerebro. La EMTr se ha usado desde 1985 en el tratamiento de diversas enfermedades tales como: depresión, mioclonías, distonías, estrés postraumático, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y epilepsia, entre otras. El procedimiento consiste en colocar una **bobina en forma de ocho sobre el cuero cabelludo que genera pulsos magnéticos de muy corta duración.**



La epilepsia parcial es una enfermedad en la que existe una zona cerebral bien delimitada donde hay una excitabilidad neuronal incrementada o aumentada siendo responsable de generar las crisis. **La EMTr de baja frecuencia induce disminución de la excitabilidad neuronal siendo una técnica útil en el apoyo y tratamiento de ésta enfermedad. La mayoría de los estudios realizados hasta el momento han demostrado un decremento del 22 al 72% en el número de las crisis epilépticas posterior a la aplicación de la EMTr.** La gran variación en los resultados se debe en parte a los diferentes parámetros de la EMTr como lo son la frecuencia, la intensidad y la duración de estimulación. **El conocimiento de los mecanismos que subyacen al funcionamiento de la EMTr en la epilepsia, de nuestra población en México, permitirá el desarrollo y determinación de los parámetros óptimos de estimulación.**

Por lo anterior el objetivo del presente estudio que se realiza actualmente en la Unidad de Neurodesarrollo es **determinar las modificaciones de la actividad eléctrica cerebral por medio del análisis del Electroencefalograma (EEG) cuantitativo en respuesta a la EMTr en pacientes con epilepsia parcial y así evaluar sus efectos sobre la excitabilidad cortical, el número y duración de las crisis epilépticas.** Para este fin requerimos de su colaboración y participación en la presente investigación. Les reiteramos a Ustedes que es un procedimiento no invasivo e indoloro con mínimos efectos adversos.

Atentamente
“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Dr. Efraín Santiago Rodríguez

Psic Ma. Luisa García Gomar

APENDICE 3. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Santiago de Querétaro a de de 2008.

Por este medio expreso que estoy de acuerdo en participar en el estudio titulado: “ANÁLISIS DE LOS EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA SOBRE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL DE BASE EN PACIENTES CON EPILEPSIA PARCIAL”, que se llevará a cabo en la Unidad de Neurodesarrollo del Instituto de Neurobiología de la UNAM. Manifiesto que he recibido información detallada y clara sobre el procedimiento, así como de los posibles beneficios y riesgos del mismo y doy mi consentimiento para participar en él durante el tiempo que sea requerido.

ATENTAMENTE

Nombre y Firma del participante

Testigo

Dr. Efraín Santiago Rodríguez
Responsable del Proyecto
Investigador Titular “A”TC
Neurología y Neurofisiología Clínica

Psic. María Luisa García Gomar
Maestría en Ciencias (Neurobiología)

APENDICE 4. CALENDARIO DE CRISIS

| | | | | | | | |
|--|-------|--------|-----------|--------|---------|--------|---------|
| Semana del al de de 20__. | | | | | | | |
| | LUNES | MARTES | MIÉRCOLES | JUEVES | VIERNES | SÁBADO | DOMINGO |
| Tipo Crisis | | | | | | | |
| Hora | | | | | | | |
| Duración | | | | | | | |
| Semana del al de de 20__. | | | | | | | |
| | LUNES | MARTES | MIÉRCOLES | JUEVES | VIERNES | SÁBADO | DOMINGO |
| Tipo crisis | | | | | | | |
| Hora | | | | | | | |
| Duración | | | | | | | |
| Semana del al de de 20__. | | | | | | | |
| | LUNES | MARTES | MIÉRCOLES | JUEVES | VIERNES | SÁBADO | DOMINGO |
| Tipo crisis | | | | | | | |
| Hora | | | | | | | |
| Duración | | | | | | | |
| Semana del al de de 20__. | | | | | | | |
| | LUNES | MARTES | MIÉRCOLES | JUEVES | VIERNES | SÁBADO | DOMINGO |
| Tipo crisis | | | | | | | |
| Hora | | | | | | | |
| Duración | | | | | | | |