



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA "MANUEL VELASCO SUÁREZ"

Identificación de displasias corticales en pacientes con epilepsia focal refractaria utilizando MATHLAB y análisis de grosor, superficie envolvente, volumen y compacidad discreta cortical

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Neurología

PRESENTA

Elisa Bribiesca Contreras

TUTOR DE TESIS

Dra. Laura Elena Hernández Vanegas

Ciudad de México, Febrero 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Coautores

Dr. Ernesto Bribiesca Correa

Investigador Titular C SNI III

Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas

Universidad Nacional Autónoma de México

Mtra María Julieta Mateos

Estudiante de Doctorado

Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas

Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Sergio Moreno Jiménez

Neurocirugía, Radiocirugía.

Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud UNAM.

Profesor titular del curso de alta especialidad de cirugía oncológica

Jefe del servicio de radiocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Miembro del sistema Nacional de Investigadores



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ

"Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"
Lic. Sanitaria: 04AM 0913012

Departamento de Investigación Clínica

Ciudad de México, a 13 de septiembre 2019
OFICIO N° DIC/540/19

DRA. LAURA ELENA HERNÁNDEZ VANEGAS
INVESTIGADOR PRINCIPAL
PRESENTE

La presente es para informarle que su protocolo de investigación **No. 29/19** intitolado: **"IDENTIFICACIÓN DE DISPLASIAS CORTICALES EN PACIENTES CON EPILEPSIA NEOCORTICAL REFRACTARIA UTILIZANDO MATHLAB Y ANÁLISIS DE COMPACIDAD DISCRETA"**, ha sido **APROBADO** por el Comité de Investigación. No obstante, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación.

ATENTAMENTE


DRA. MA. LUCINDA AGUIRRE CRUZ
DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Daniel San Juan Orta. - Jefe del Depto. de Investigación Clínica. Presente. -

04 de enero del 2021, Ciudad de México

DRA SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
PRESENTE

Los que suscriben aprovechamos este conducto para manifestar que el trabajo de tesis: **“Identificación de displasias corticales en pacientes con epilepsia focal refractaria utilizando MATHLAB y análisis de grosor, superficie envolvente, volumen y compacidad discreta cortical”** es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso **NO EXCLUSIVA** que se otorga al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.



MEDICO RESIDENTE
Dra. Elisa Bribiesca Contreras
(NOMBRE Y FIRMA)



TUTOR DE TESIS
Dra. Laura Elena Hernández Vanegas
(NOMBRE Y FIRMA)



ÍNDICE:

1.	Antecedentes.....	página 1
2.	Planteamiento del problema.....	página 5
	2.1 Hipótesis	
3.	Objetivos.....	página 6
4.	Justificación.....	página 7
5.	Metodología.....	página 8
6.	Resultados.....	página 14
7.	Discusión	página 24
8.	Conclusión.....	página 28
9.	Referencias.....	página 29

RESUMEN

Introducción: Un tercio de los pacientes con epilepsia presentan refractariedad a fármacos antiepilépticos, considerándose potenciales candidatos a cirugía de epilepsia. El protocolo para cirugía de epilepsia requiere de una evaluación clínica completa, estudios de neuroimagen, neurofisiológicos y funcionales para determinar riesgo/beneficio de la cirugía como intervención terapéutica con el objetivo de alcanzar libertad de crisis (*Duncan, et. al, 2016*). El 15-30% de pacientes pueden presentar estudios de resonancia magnética (IRM) sin evidencia de lesión estructural, las técnicas de post procesamiento de imágenes son una herramienta para mejorar la identificación de lesiones estructurales (*Friedrich, et. al, 2009*), incrementando la sensibilidad en estudios previamente normales (*Ahmed, et al, 2015*).

Objetivo- Realizar análisis de post procesamiento de imágenes de resonancia magnética para medición del engrosamiento cortical, área de superficie, volumen y compacidad discreta, para identificar displasias corticales en pacientes con estudios de IRM previamente catalogados como normales.

Metodología- Estudio transversal, analítico y descriptivo, en pacientes con epilepsia focal temporal y extratemporal. Analizando en estudios de IRM el engrosamiento cortical, área de superficie, volumen y compacidad discreta cortical usando MATLAB. Los cálculos estadísticos fueron realizados en StataIC 16, SPSS statistics 23 y Excel. Se realizó un análisis univariado de variables cualitativas por medio de la X² de Pearson o la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas de grosor cortical, volumen, superficie envolvente y compacidad se analizaron con prueba de U-de Mann Whitney o prueba de Kruskal Wallis para 3 o más grupos.

Resultados- Se incluyeron 10 pacientes, media de edad de 34 años (18- 54 años). Cinco pacientes contaban con IRM lesional y 5 no lesional; cinco con semiología frontal con una media de 13.8 (DE 9.07) años de evolución y 5 temporales con una media de 30.60 (DE 6.5) años de evolución ($p=0.012$). En pacientes con semiología frontal se obtuvieron mayor volumen y superficie envolvente y en grosor cortical en IRM lesional vs. no lesional en Fm con mediana de 3.74(2.81-4.7) con $p=0.011$ y en P con mediana de 3.93(3.36-5.18) con $p=0.004$. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en grosor cortical, volumen y superficie envolvente en presencia de displasia. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la compacidad las áreas con displasia en la IRM. Se encontró menor volumen y superficie envolvente entre los pacientes que presentaban depresión.

Conclusión- No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la compacidad discreta como herramienta para la identificación de displasias corticales en estudios de IRM de pacientes con epilepsias focales refractarias.

SIGLAS y Abreviatura

ILAE- Liga internacional contra la epilepsia	CIS: Circular Insular Superior
FAEs- Fármacos antiepilépticos	CTA: Colateral Transverso Anterior
RM- Resonancia magnética	CTP: Colateral transverso posterior
EEG- Electroencefalograma	Fi: Frontal inferior
PET-FDG tomografía por emisión de positrones	Fm: Frontal medial
SPECT tomografía computarizada por emisión de fotón único	Fs: Frontal superior
FCD- Displasia cortical focal	Otl: Occipito temporal lateral
(Ca): Compacidad discreta	Os: Occipital superior
EDT: Transformada euclidiana de distancia	Oa: Occipital anterior
VEEG: Video-electroencefalograma	OH: Orbital H
LFD: lóbulo fontal derecho	Ol: Orbital Lateral
LFI: Lóbulo frontal izquierdo	Po: Parieto occipital
LPD: Lóbulo parietal derecho	P: pericalloso
LPI: Lóbulo parietal izquierdo	Pc: Postcentral
LTD: Lóbulo temporal derecho	Pci: Precentral inferior
LTI: Lóbulo temporal izquierdo	Pcs: Precentral superior
ELT: Epilepsia del Lóbulo Frontal	So: Suborbital
ELF: Epilepsia del Lóbulo Frontal	Sp: Subparietal
TDM: Trastorno Depresivo Mayor	Ti: temporal inferior
C: central	I: Ínsula
Cm: Cíngulo marginalis	LF: Lóbulo frontal
CIA: Circular insular anterior	LP: Lóbulo Parietal
CII: Circular Insular Inferior	LO: Lóbulo Occipital
	H: Hemisferio

1) ANTECEDENTES

La epilepsia es un padecimiento neurológico frecuente con una prevalencia de 50 millones de personas, que se caracteriza por la presencia de crisis epilépticas recurrentes o por la presencia de un síndrome epiléptico (*Fischer, et. al, 2014*). La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por sus palabras en inglés) clasifica la epilepsia según el inicio de las crisis epilépticas: inicio focal, inicio generalizado y desconocido (*Fisher, et.al,2017*). Corresponde a una enfermedad de las redes neuronales, las cuales se extienden más allá de la zona epileptógena (*Bernhardt et.al., 2015*). Un tercio de los pacientes presentan refractariedad a fármacos antiepilépticos (FAEs), la cual se define como la falla para alcanzar la libertad de crisis con el uso de dos o más FAEs indicados y tolerados adecuadamente (*Kwan, et. al, 2010*), de los cuales la mitad de éstos corresponden a potenciales candidatos a intervención neuroquirúrgica como tratamiento. (*Duncan, et. al, 2016*).

Luders estableció la presencia de 6 zonas para el estudio de las epilepsias: la zona epileptogénica; la zona irritativa, que corresponde al sitio de origen de las descargas epileptiformes; zona de inicio de la crisis; zona sintomatogénica, la cual produce los signos y síntomas ictales; la lesión epileptogénica, definida por la lesión macroscópica que ocasiona las crisis epilépticas; y el área cortical de déficit funcional durante el periodo interictal. (*Jehi L, 2018*).

El algoritmo recomendado para evaluación quirúrgica requiere iniciar con una evaluación clínica que incluya historia clínica con semiología de crisis, historia de FAEs utilizados, comorbilidades y exploración física y neurológica completa; se debe realizar resonancia magnética (IRM) de encéfalo, electroencefalograma (EEG) prolongando interictal, videoEEG prolongado, evaluación neuropsiquiátrica, evaluación neuropsicológica, en algunos casos seleccionados realizar tomografía por emisión de positrones (PET-FDG), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) ictal, magnetoencefalografía, IRM funcional (lenguaje y motor), secuencias especiales y post procesamiento de la IRM, tomando en cuenta las condiciones sociales del paciente para valorar el beneficio y el riesgo de la cirugía (*Duncan, et. al, 2016*). Existen evidentes beneficios al realizar una cirugía de epilepsia, como la mejoría en la calidad de vida, y además al realizarla de manera temprana se ofrece mayor control en las crisis epilépticas. En la epilepsia farmacorresistente del lóbulo frontal la cirugía temprana ofrece una mayor libertad de crisis que al realizarla antes de los 5 años del inicio de las crisis epilépticas (*Simasathien T et al, 2013*).

La IRM es la principal herramienta para identificar lesiones estructurales que ocasionen epilepsia y su relación con zonas elocuentes, siendo una técnica de imagen fundamental para el estudio de la epilepsia farmacorresistente; la identificación de lesiones epileptogénicas brinda un mejor pronóstico en el control de

las crisis, posterior a la cirugía de epilepsia (*Telléz-Centeno, et. al, 2010*), por lo tanto, los estudios de IRM son estudios paraclínicos necesarios para la identificación de la zona epileptógena en caso de considerar cirugía de epilepsia (*Duncan, 2011*). Sin embargo, el 15-30% de pacientes con epilepsia focal refractaria cuentan con estudios de IRM sin evidencia de lesiones estructurales, por lo cual se han intentado desarrollar diferentes métodos de procesamiento para identificar posibles etiologías en pacientes con IRM sin lesión evidente (*Friedrich, et. al, 2009*). El protocolo de estudio actualmente recomendado por la ILAE incluye secuencias ponderadas en T1 con eco gradiente, con voxel de 1x1x1, secuencia FLAIR y T2 con cortes del menor grosor (tamaño de voxel de 0.4 x 0.4 x 2), además se pueden utilizar métodos de procesamiento para mejorar la sensibilidad (*Bernasconi et al, 2019*). Se recomienda el protocolo actual considerando que es posible realizarlo en la mayor parte del mundo con los equipos actuales de resonancia magnética.

Actualmente reportar una IRM como no-lesional depende de varios factores, algunos que dependen del equipo con el que se adquirió la imagen, y otros externos como la experiencia del lector y el uso de tecnología de post procesamiento (*Bernasconi et al, 2019*).

La repetición de los estudios de resonancia magnética en equipos de 3T, previamente reportadas como no lesionales en imágenes adquiridas en 1.5T, incrementa la capacidad de observar una lesión en el 30 al 65% de los casos. (*Winston, et al 2013; Kokkinos et al 2017*) En una revisión de 804 pacientes con IRM de 1,5 Teslas y subsecuentemente nueva IRM de 3 Teslas se identificaron nuevas lesiones en 37 pacientes (5%), encontrando en su mayoría esclerosis hipocampal, displasias corticales focales (FCD por sus siglas en inglés) y tumores neuroepiteliales disembrionarios. La sensibilidad para detectar lesiones focales epileptógenas fue de 39% en personal no experto y 50% por especialistas, aumentando hasta 91% con estudios con mayor optimización y valorados por expertos (*Winston, et. al, 2013*). La reconstrucción curvilínea por imágenes volumétricas en T1 mejora la estructura de los giros para lograr identificar lesiones sutiles que no se logran observar en cortes planos (*Wisse, et. al, 2014*). Estas nuevas técnicas de imagen se han utilizado en mayor frecuencia en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, considerando a la esclerosis hipocampal como la causa más frecuente de epilepsia del lóbulo temporal, la cual puede ser tratada mediante cirugía de epilepsia, observando que por métodos como basado en voxel y T2 relaxometría tiene una mayor sensibilidad para detectar esclerosis hipocampal, con una sensibilidad hasta del 95% y una especificidad del 97% (*Coras, et. al, 2014*). También existen malformaciones del desarrollo cortical, las cuales se pueden localizar en cualquier parte de la corteza, pueden ser de diferentes tamaños y localizarse en múltiples lóbulos, se han asociado a epilepsia en niños y adultos.

Las malformaciones corticales son de las lesiones epileptógenas frecuentemente encontradas en la epilepsia, entre las cuales se encuentran las displasias corticales focales. Representando un cuarto de los pacientes con epilepsia refractarias. Las FCD se clasifican de acuerdo con la ILAE en I, II y III, y estas se dividen

en varios subtipos según las alteraciones encontradas. Siendo la más frecuente la FCD tipo II, encontrándose en regiones extratemporales, principalmente lóbulo frontal, presentándose clínicamente con epilepsia con alta frecuencia ictal y con semiología de acuerdo a la localización (Besson, et. al, 2008). La FCD tipo II se observa en estudios de neuroimagen con los siguientes hallazgos: engrosamiento cortical, borramiento de la unión sustancia gris-sustancia blanca, aumento de la intensidad de señal en T2 o FLAIR en sustancia blanca, líneas orientadas de forma radial, hiperintensidad en T2 con franja cónica transmanto, adelgazamiento y atrofia cortical localizada (Blümcke et. al., 2011). Sin embargo, de manera frecuente, el estudio de IRM puede ser normal, sobre todo en FCD tipo I, considerando que hasta el 80% de las FCD localizadas en surcos profundos no se detectan por métodos convencionales de IRM (Besson, et. al, 2008), por lo cual se han utilizado nuevas técnicas de procesamiento de imágenes para su detección, como son morfometría basada en voxel (VBM por sus siglas en inglés), *double-inversion recovery* para suprimir la señal de intensidad del líquido cefalorraquídeo y de la sustancia blanca, para mejorar la visualización de la corteza (Gunn, et. al, 2006), también se ha utilizado técnicas como *arterial spin labelling* la cual es útil para la visualización de perfusión tisular, observando disminución del flujo sanguíneo en displasias corticales (Whelan et. al., 2017). Hay que tomar en cuenta que las FCD pueden estar asociadas a patrones anormales de los giros y surcos, los cuales no se identifican por medio de VBM, pudiendo identificarlas por otras técnicas como morfometría basada en superficie por medio de generación de modelos geométricos de la superficie cortical para medición del grosor cortical, además de poder realizar análisis morfológicos como grosor cortical, curvatura y profundidad, así como textura, las cuales podrían ser técnicas útiles para detectar este tipo de displasias (Huppertz, et, al, 2005). En una revisión de pacientes con IRM sin lesión por medio de estos parámetros se logró identificar presencia de displasias en 14 de 24 pacientes, en pacientes con FCD tipo II por medio de técnicas de morfología cortical se lograron identificar con una sensibilidad hasta del 60% en estudios previamente normales (Ahmed, et al, 2015). Es importante realizar un procesamiento posterior a la adquisición de las imágenes para aumentar la identificación de anomalías estructurales sutiles que puedan ser epileptógenas, con una evidencia arriba del 20-30% por estos métodos de procesamiento en pacientes con IRM no lesionales por métodos convencionales (Duncan, et. al, 2016)

La compacidad discreta (C_d) es la propiedad de un objeto en tercera dimensión (3D) de adjuntar el área de superficie con su volumen, la cual se puede medir como el $(\text{área}^3)/(\text{volumen}^2)$, la cual se representa sin dimensiones y se minimiza como una esfera (Ballard, 1998). Se ha utilizado la compacidad discreta como método de evaluación en diferentes campos, como estructuras cerebrales, observando mayor compacidad en ventrículos cerebrales y a la sustancia gris como la menos compacta por el volumen de las diferentes estructuras, ya que los ventrículos laterales están contenidos en una superficie envolvente lisa, mientras que la sustancia gris y blanca es convexa. (Bribiesca, 2007). En un estudio preliminar de compacidad discreta se

obtuvieron medidas medias en estructuras normales del cerebro con las siguientes características: Volumen absoluto de la sustancia gris de 826.7cm^3 , con compacidad discreta media de 0.876 y en la sustancia blanca un volumen medio de 714.5cm^3 con compacidad de 0.917 (*Bribiesca et al, 2003*). Las mediciones sobre la morfología de estructuras cerebrales han sido útiles para para identificar cambios sutiles en diversas patologías (*Pérez-Gonzalez et. al, 2014*), utilizando la compacidad discreta como método de evaluación en diversas patologías: cuantificación de invasión en cérvix uterino en carcinomas (*Braumann et al., 2005*), sistema de clasificación de variables morfológicas en cáncer de mama con el fin de clasificar tumores malignos y benignos por ultrasonido (*Moon, et. al, 2011*), entre otros. En el sistema nervioso central se ha utilizado, por ejemplo, para morfología descriptiva para clasificar cambios de acuerdo, a la edad de IRM cerebrales segmentadas por volumen, observando cambios en la población estudiada, particularmente en lóbulos temporales. Considerando como una potencial herramienta para discriminar entre cambios normales y proceso anormales del envejecimiento cerebral como en enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve (*Pérez-Gonzalez et. al, 2014*). En tumores cerebrales se ha utilizado como una herramienta no invasiva, la cual, relaciona mayor grado de malignidad con menor valor de compacidad discreta. (*Hevia-Montiel, et. al, 2015*). No se han realizado estudios en epilepsia.

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Un tercio de los pacientes con epilepsia presentan refractariedad a FAEs siendo potenciales candidatos a intervención neuroquirúrgica como tratamiento (Kwan, et. al, 2010). La epilepsia neocortical en mayor frecuencia está asociada a la presencia de malformaciones corticales, sobre todo displasias corticales focales, las cuales representan un cuarto de los pacientes con epilepsia refractarias con estudios de IRM negativos, sobre todo en displasias corticales tipo I (Besson, et. al, 2008), considerando que hasta el 80% de las displasias corticales focales localizadas en surcos profundos no se detectan por métodos convencionales de IRM (Blümcke et. al., 2011), por lo cual se han utilizado nuevas técnicas de procesamiento de imágenes para su detección (Duncan, et. al, 2016). Estos nuevos métodos de imagen y análisis post procesamiento han sido mayormente utilizadas en epilepsias del lóbulo temporal teniendo como etiología más frecuente a la esclerosis hipocampal (Coras, et. al, 2014), sin embargo, existe poca evidencia sobre la utilidad de estas nuevas técnicas en epilepsias extratemporales, por lo cual, se plantea que por medio de utilización de técnicas de IRM y con análisis posteriores de medición de grosor, área de superficie, volumen y compacidad discreta cortical de los giros y surcos se puedan identificar displasias corticales en pacientes con estudios de IRM previamente catalogados como normales, pudiendo ser estos posibles candidatos a cirugía de epilepsia como tratamiento con el fin de alcanzar libertad de crisis. Por lo que nos planteamos la pregunta de investigación ¿El uso de MATLAB software y el análisis de la compacidad identificará la presencia de displasia cortical focal en pacientes con resonancia lesional y no lesional?

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de MATLAB software y el análisis de la compacidad identificará la presencia de displasia cortical focal en pacientes con resonancia lesional y no lesional?

3) HIPÓTESIS

H0- La utilización de MATLAB software y análisis de compacidad discreta no identifica displasias corticales en pacientes con epilepsia focal.

H1- La utilización del MATLAB software y análisis de compacidad discreta identifica displasias corticales en pacientes con epilepsia focal.

4) OBJETIVOS

Objetivos generales:

1. Identificar las características de la compacidad discreta en las displasias corticales
2. Reconocer las propiedades y características en zonas sintomatogénicas y en lesiones epileptogénicas identificadas por medio de IRM en pacientes con epilepsia focal utilizando MATLAB de:
 - 2.1.1 Grosor cortical
 - 2.1.2 Área de superficie
 - 2.1.3 Volumen
 - 2.1.4 Compacidad discreta

Objetivos secundarios:

- 1) Identificar displasias corticales en pacientes con epilepsia focal neocortical con estudios de IRM no lesional por medio de nuevas técnicas de imagen y análisis de grosor, área de superficie, volumen y compacidad discreta cortical utilizando MATLAB.
- 2) Describir los datos de compacidad discreta cortical, área de superficie y el volumen en pacientes con epilepsia.
- 3) Identificar la relación entre la compacidad discreta, el área de superficie y el volumen en las lesiones epileptogénicas identificadas vs áreas corticales sin lesiones epileptogénicas en pacientes con epilepsia focal
- 4) Conocer nuevas herramientas diagnósticas para la detección de displasias corticales en pacientes con estudios de IRM convencionales.

5) JUSTIFICACIÓN

La epilepsia focal refractaria en mayor frecuencia está asociada a la presencia de malformaciones corticales, sobre todo displasias corticales focales, las cuales representan un cuarto de los pacientes con epilepsia refractarias con estudios de IRM no lesionales (*Friedrich, et. al, 2009*), sobre todo en displasias corticales tipo I. Hasta el 80% de las displasias corticales focales localizadas en surcos profundos no se detectan por métodos convencionales de IRM (*Blümcke et. al., 2011*), por lo cual se han utilizado nuevas técnicas de obtención de imágenes y análisis post procesamiento para su detección.

Considerando que en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) en ocasiones no contamos con material para estudios invasivos Fase II para valorar a los pacientes considerados candidatos a cirugía de epilepsia, por lo que el uso de mejores recursos no invasivos nos permitirá mejorar el protocolo de estudio para identificar zonas epileptógenas, sin necesidad de estudios invasivos, y valorar la posibilidad de cirugía de epilepsia como tratamiento.

No existe evidencia sobre la utilidad de la medición de la compacidad discreta en epilepsias focales, por lo cual, se plantea que por medio de utilización de técnicas de post procesamiento de IRM, con análisis de medición del grosor, área de superficie, volumen y compacidad discreta cortical de los giros y surcos, se puedan identificar displasias corticales en pacientes con estudios de IRM previamente catalogados como normales.

6) METODOLOGÍA

a) Diseño: Estudio transversal, descriptivo y analítico

b) Población y muestra:

El estudio presente pretende evaluar una técnica de imagen no valorada previamente para la detección de displasia cortical focal, se inició de manera exploratoria como prueba de concepto, por lo que inicialmente se incluyeron 10 pacientes con epilepsia focal refractaria evaluados en comité de epilepsia del INNN: cinco pacientes con Epilepsia Focal Refractaria con estudios de neuroimagen clasificados como no lesionales y cinco pacientes con epilepsia focal refractaria con estudios de imagen sugestivos de displasia cortical focal o esclerosis mesial temporal.

c) Criterios de selección del estudio:

Inclusión	Exclusión
<p>a) Pacientes mayores de 16 años</p> <p>b) Diagnóstico de Epilepsia focal según criterios ILAE 2017.</p> <p>c) Pacientes con Epilepsia refractaria a FAES según criterios de ILAE 2010 (<i>Kwan, 2010</i>).</p> <p>d) Pacientes con estudios de IRM de encéfalo estructural con 1.5 ó 3 Teslas clasificados como no lesionales con secuencias de volumetría T1 (1mm x 1 mm) y FLAIR.</p> <p>e) Pacientes con estudios de IRM de encéfalo estructural con 1.5 ó 3 Teslas clasificados como no lesionales con secuencias de volumetría T1 (1mm x 1 mm) y FLAIR.</p> <p>f) Pacientes comentados en comité de epilepsia desde octubre 2017 a octubre 2019 con conclusión por el comité de epilepsia focal</p>	<p>a) Mujeres embarazadas</p> <p>b) Pacientes con diagnóstico de Epilepsias generalizadas según criterios de ILAE 2017.</p> <p>c) Pacientes con Epilepsia con respuesta a FAES adecuada</p> <p>d) Pacientes con estudios de neuroimagen lesionales sugestivas de neoplasia, cavernomas y malformaciones vasculares.</p>

d) Variables:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIONES OPERACIONALES	INDICADORES
FACTORES DEMOGRÁFICOS			
Edad	Cuantitativa continua (años)	Número de años cumplidos desde el nacimiento a la fecha de ingreso al estudio	Años
Género	Cualitativa nominal dicotómica	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Hombre mujer
PRESENTACIÓN CLÍNICA			
Crisis epilépticas	Cualitativa nominal	Descripción de las crisis según el inicio: focal, generalizado o desconocido, según la clasificación de la ILAE. (Scheffer 2017)	1. Focal motor 2. Focal no motor 3. Generalizada motora 4. Generalizada no motora 5. De inicio desconocido
Zona sintomatogénica	Cualitativa nominal	Área cortical sintomatogénica, de acuerdo a los signos y síntomas, de acuerdo a Luders en 1993.	1. Frontal 2. Temporal 3. Occipital 4. Parietal 5. Insular 6. No localizable
Trastorno depresivo	Cualitativa nominal	Presencia de trastorno depresivo según evaluación por psiquiatría	Presente o Ausente
PARACLÍNICOS			
Resonancia Magnética	Cualitativa nominal	Hallazgos en Resonancia Magnética- Hiperintensidad en T1, T2 y T2 FLAIR	Lesional/ No lesional

Alteración focal en IRM	Cualitativa nominal	Sitio de alteración en IRM	<ol style="list-style-type: none"> 1. Corteza frontal 2. Temporal 3. Parietal 4. Occipital 5. No determinado
IRM con imagen sugestiva de displasia cortical focal	Cualitativa Dicotómica	Las características sugestivas de displasia cortical focal en la IRM se contemplan: engrosamiento cortical, límites borrosos de la unión de la sustancia gris-sustancia blanca, hiperintensidad en T2/FLAIR de la sustancia blanca con signo transmanto, T2/FLAIR hiperintensidad de la sustancia gris, patrón de giros anormales, hipoplasia lobar.	Presente/ausente
Electroencefalograma	Cualitativa nominal	Resultado de Electroencefalograma	Normal/Anormal
Electroencefalograma actividad	Cualitativa nominal	Resultado de Electroencefalograma de manera específica.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Actividad lenta difusa 2. Actividad lenta focal 3. Actividad epileptiforme generalizada 4. Actividad epileptiforme focal
PET CT	Cualitativa nominal	Descripción del Metabolismo sectorial con FDG de la posible zona de déficit funcional: Frontal, temporal, parietal, occipital, cerebelar, núcleos de la base	PET CT: Hipometabolismo /hipermetabolismo /mixto.
VEEG	Cualitativa nominal	Videoelectroencefalograma con actividad ictal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ictal 2. No ictal
VEEG ictal	Cualitativa nominal	En caso de video ictal resultado por sitio anatómico de origen	<ol style="list-style-type: none"> 1. No localizable 2. Temporal 3. Frontal 4. Occipital 5. Parietal

Pruebas Neuropsicológicas	Cualitativa nominal	Resultados de pruebas neuropsicológicas por localización anatómica de posible zona de déficit funcional	<ol style="list-style-type: none"> 1. No localizable 2. Temporal 3. Frontal 4. Occipital 5. Parietal
SPECT	Cualitativa nominal	Resultados por localización anatómica de posible zona de déficit funcional	<ol style="list-style-type: none"> 1. No localizable 2. Temporal 3. Frontal 4. Occipital 5. Parietal
RESULTADO DE PATOLOGÍA	Cualitativa nominal	Resultado de estudio de patología (En caso de contar con el resultado)	<ol style="list-style-type: none"> 1. DFC tipo I a 2. DFC tipo I b 3. DFC tipo I c 4. DFC tipo II a 5. DFC tipo II b 6. DFC tipo III
FAES			
Número de FAES	Cuantitativa discreta	Descripción de los fármacos antiepilépticos utilizados al momento de ingresar al estudio y dosis por FAE. Los fármacos antiepilépticos considerados fueron Carbamazepina, Clobazam, Clonazepam, Gabapentina, Lacosamida, Lamotrigina, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Fenobarbital, Fenitoina, Pregabalina, Primidona, Rufinamida, Topiramato, Valproato, Vigabatrina	Número de Fármacos utilizados
Farmacorresistencia a FAES	Cualitativa nominal	Se consideró como paciente farmacorresistente a aquel en tratamiento con más de dos fármacos antiepilépticos bien tolerados y adecuadamente indicados que no logran la libertad de crisis. (Kwan 2009)	Presente Ausente Indeterminada
CURSO CLINICO			

Crisis por mes	Cuantitativo discreto	Número de crisis epilépticas cuantificadas por mes por el paciente o su familiar en la consulta	Reporte clínico de crisis epilépticas por mes según dato otorgado por el paciente en consulta
Crisis epilépticas semiología	Cualitativo nominal	Descripción de las crisis en base al inicio si es focal, generalizado o desconocido, según la nueva clasificación de la ILAE. (Scheffer 2017)	1. Focal motor 2. Focal no motor 3. Generalizada motora 4. Generalizada no motora 5. De inicio desconocido
RESULTADO DE IMAGEN			
Resonancia Magnética (IRM) con evaluación con Freesurfer	Cuantitativa discreta	Hallazgos en Resonancia Magnética con estudios de post-procesamiento de imágenes de volumen, grosor cortical, superficie envolvente y compacidad	
Grosor cortical	Cuantitativa Discreta	Medida morfométrica del cerebro que cuantifica la distancia entre todas las capas de la corteza cerebral de un lado a otro, puede ser un área cortical focal o global.	
Superficie envolvente	Cuantitativa Discreta	Medida cuantitativa en la morfometría cerebral, definida como la suma de todas las áreas del plano externo del polígono de los voxels que forman cada cara visible de un sólido. Se compone de una cantidad finita n de voxels. (cm^2) (Bribiesca et, al. 2003)	
Volumen	Cuantitativa Discreta	Es la cantidad de espacio que ocupa la corteza cerebral. Se calcula al medir el volumen de los voxels (Unidad cúbica de un objeto en 3D) de un área específica cortical. (mm^3) (Luders et, al. 2006)	
Compacidad discreta	Cuantitativa discreta	Es la propiedad de un objeto en tercera dimensión (3D) de adjuntar el área de superficie con su volumen, la cual se puede medir como el $(\text{área}^3)/(\text{volumen}^2)$, la cual se representa sin dimensiones y se minimiza como una esfera (Ballard, 1998)	

e) Metodología de procesamiento de imágenes

Se analizaron estudios de IRM de 1,5 ó 3 Teslas en secuencias T1 volumétrica (1mm x 1mm) y FLAIR con MATLAB software mediante fórmulas matemáticas de grosor cortical, superficie envolvente, volumen y compacidad discreta. Las imágenes de resonancia magnética que no contaban con imágenes de 1mm fueron remuestreadas a una resolución de 1.0 mm de isotropía usando MATLAB tools. Después se realizó

segmentación global de las imágenes para obtener 3 estructuras principales: sustancia blanca, sustancia gris y líquido cefalorraquídeo, esto se realizó con una técnica no paramétrica de probabilidad de estimación de la función de la densidad. Posteriormente, se construyó un gráfico de adyacencia para fusionar aquellas regiones que pertenecen a la misma clase, dadas las medidas de similitud espacial e intensidad; y finalmente se aplicó un paso que permitió que las regiones que se encontraron por debajo del umbral fueran asignadas a la clase más cercana.

Los estudios de IRM de cada paciente son pre-procesados siguiendo el protocolo "recon-all" de *FreeSurfer*, el cual contiene las siguientes etapas: corrección de movimiento, corrección por de intensidad y normalización, diferenciación entre tejido cerebral del cráneo y áreas sin materia cerebral, segmentación de la materia gris y blanca, y finalmente parcelación etiquetado y estadística. Para el etiquetado de los surcos se emplea el atlas de *Destrieux* versión 2009. Una vez aplicado este protocolo se procede con la medición del grosor y la compacidad de los surcos. El grosor es calculado siguiendo el método publicado por Mateos (*Mateos, et. al, 2020*), en el cual se emplea la transformada euclidiana de distancia (EDT, por sus siglas en inglés), sobre la superficie pial, para obtener el valor promedio del grosor para cada surco se utilizan las etiquetas obtenidas con *FreeSurfer*.

La clasificación de los tejidos cerebrales se realizó por medio de atlas anatómicos con *Statistical Probability Mapping software* y *Statistical Parametric Mapping*. El resultado dio un set de imágenes que distingue la sustancia gris, la sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo donde se construyeron los volúmenes anatómicos globales que fueron calculados realizando índices de compacidad discreta. Las regiones con variación en la compacidad discreta fueron analizadas por dos investigadores ciegos a la clínica del paciente y por otro investigador que conoce la posible zona epileptogénica.

En estudios de IRM con evidencia de displasias corticales, se obtuvieron mediciones de grosor cortical, volumen, área envolvente y compacidad discreta por el mismo método antes mencionado, correspondientes a los surcos corticales donde se observa la displasia, así mismo, se obtuvieron mediciones al área cortical homóloga contralateral.

f) Metodología estadística

Los cálculos estadísticos fueron realizados en StataIC 16, SPSS statistics 23 y Excel. Para las variables cualitativas y cuantitativas se calculó prueba de normalidad con test de Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se calcularon medias, desviación estándar, frecuencias y porcentajes, posteriormente se realizó un análisis univariado por medio de la X^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas de grosor cortical, volumen, superficie envolvente y compacidad no presentaron distribución normal por lo que se utilizaron prueba de U-de Mann Whitney o prueba de Kruskal Wallis para 3 o más grupos.

7) RESULTADOS

7.1 Características sociodemográficas de los pacientes

Se incluyeron diez pacientes con epilepsia refractaria comentados en comité de epilepsia del INNN de octubre del 2017 a octubre del 2019. Siendo un total de 6 hombres y 4 mujeres, con una media de edad de 34 años (mínimo 18- máximo 54 años), con edad media de inicio de la epilepsia a los 12,4 años (mínimo 1 año - máximo 42 años), tiempo de evolución de la epilepsia de 21,6 años (mínimo 3 años y máximo 42 años). Todos los pacientes contaban con lateralidad manual diestra. En el cuadro I se desglosan los resultados de semiología y estudios de gabinete de los pacientes.

Cuadro I. Características clínicas y resultados de gabinete de los pacientes.

Paciente	S	Edad (años)	Tiempo de evolución (años)	Semiología (localización lateraliza)	IRM	EEG	VEEG	SPECT	PET
1	F	48	29	LTD	Lesional LTD	Normal	Ictal LTD	NR	LTD
2	F	29	28	LTD	Lesional LTD	Normal	Ictal LTD	NR	LTI
3	M	28	14	frontal-opérculo/izquierdo	No lesional	Anormal/ Disfunción y actividad epileptiforme frontocentral de predominio derecho	Ictal Frontal NL	LFD	LFI
4	M	50	42	LFI	No lesional	Normal	Ictal LTI	LPI	LTI
5	M	18	11	frontal/NL	No lesional	Anormal/ Disfunción y actividad epileptiforme frontocentral derecha	Ictal LFD	LPD	LPD
6	F	30	29	frontal/ NL	No lesional	Anormal/ Actividad temporal izquierda	Ictal LFI	LTI	LFI
7	M	32	3	LFD	No lesional	Anormal Actividad frontal derecho	Ictal LFD	LTD	LFD
8	F	54	12	LFD	Lesional LFD	Anormal/ND	Ictal LFD	NR	LFD
9	M	26	24	LTD	Lesional LTD	Anormal/ Actividad temporal derecho	No ictal. Interictal LTD	NR	LTD
10	M	25	24	LFD	Lesional LFD	Anormal/ ND	Ictal LFD	NR	LFD

S (sexo), F(Femenino), M (masculino), NL (No lateralizador), ND (No disponible), NR (No realizado), LFD (Lóbulo frontal derecho), LFI (Lóbulo frontal izquierdo) LPD (Lóbulo Parietal Derecho), LPI (Lóbulo Parietal Izquierdo), LTD (Lóbulo Temporal Derecho), LTI (Lóbulo Temporal Izquierdo)

Entre los pacientes que no se concluyó lateralidad se encuentra: 1 de sexo masculino, con estudios de IRM no lesional, con semiología no lateralizadora, focalizando al lóbulo frontal, EEG anormal con actividad epileptiforme frontocentral derecha, PET con hipometabolismo derecho, VEEG con actividad ictal frontal derecha, SPECT con hipoperfusión derecha, y pruebas neuropsicológicas con alteración frontotemporal derecha; el otro paciente fue femenino con diagnóstico clínico de epilepsia frontal sin datos lateralizadores, focalizando al lóbulo frontal, IRM anormal, EEG con actividad epileptiforme temporal izquierda, PET con resultado de hipometabolismo frontal izquierdo, EEG ictal frontal izquierdo y SPECT temporal izquierdo.

Todos los pacientes usaban politerapia con una media de uso de FAEs de 2,8 (máximo 4 y mínimo 2). Contaban con una frecuencia ictal mensual de 41,1 (frecuencia mínima 4 crisis/mes y máxima 150/mes). Cinco pacientes contaban con alteraciones en IRM; de los cuales 2 tenían imagen sugestiva de patología frontal derecha y 3 con patología temporal derecha. La media del tiempo de evolución de la enfermedad entre el inicio de las crisis de los pacientes fue de 22.2 (DE 11.72) años, al dividirlos por la zona sintomatogénica se encontraron 5 frontales con una media de 13.8 años (DE 9.07) y 5 temporales con una media de 30.60 (DE 6.5) ($p=0.012$). En el cuadro II y III se describen las características clínicas de los pacientes según la presencia de IRM lesional o no lesional agrupados por variables categóricas y continuas, donde la única variable con resultado estadísticamente significativo fue la lateralidad de la posible zona epileptogénica en el hemisferio derecho ($p=0.036$).

Cuadro II. Características Clínicas de Los pacientes (Variables categóricas).

Variable	IRM no lesional N=5 Frecuencia (%)	IRM lesional N= 5 Frecuencia (%)	p**
Sexo			
Masculino	4 (80)	2 (40)	0.524
Femenino	1 (10)	3 (60)	
Localización			
Frontal	1 (20)	2 (40)	0.524
Temporal	4 (80)	3 (60)	
Tiempo de evolución			
Menos de 20 años	2(40)	1 (20)	1.00
Mayor de 20 años	3 (60)	4 (80)	
Lateralidad Manual (Diestro)	5 (100)	5 (100)	1.00
Lateralidad por semiología de las crisis epilépticas			
Hemisferio derecho	1 (20%)	5 (100)	0.036
Hemisferio Izquierdo	2 (40)	0	
No lateralizador	2 (40)	0	
Patología psiquiátrica (depresión)			
Presente	2 (40)	4 (80)	0.524
Ausente	3(60)	1(20)	

Electroencefalograma			
Anormal	4 (80)	3 (60)	1.000
Normal	1(20)	2(40)	
Resultado de PET			
Anormal	5 (100)	4 (80)	1.000
Normal	0(0)	1(20)	
Resultado VEEG			
Ictal	5 (100)	4 (80)	1.000
No ictal	0(0)	1(20)	

IRM (Resonancia Magnética), VEEG (videoelectroencefalograma), PET (Tomografía por emisión de positrones)

**Estadístico de prueba= Exacta de Fisher

Cuadro III. Características Clínicas de los pacientes (variables continuas)

Variable	IRM normal N=5 Media (DE)	IRM anormal N= 5 Media (DE)	p**
Edad (años)	31.60 (11.610)	36.40 (13.57)	0.565
Edad de inicio de crisis epilépticas (Años)	11.80 (10.66)	13.00 (17.93)	0.901
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)	19.80 (15.57)	23.40 (6.7)	0.648
Número de Fármacos antiepilépticos	2.40	3.2	0.117
Frecuencia ictal al mes	46.80 (62)	35.40 (64)	0.782

IRM (Resonancia Magnética), DE (Desviación Estándar)

**Estadístico de prueba= T de student

El hemisferio izquierdo presentó en su totalidad una mediana de grosor cortical de 3.13 (mínimo 0- máximo 11.6), y el hemisferio derecho presento una mediana de 3.28 (mínimo 0- máximo 6.06). En el cuadro IV se describen los resultados de grosor cortical que presentaron resultados estadísticamente significativos al comparar el grosor cortical del hemisferio derecho vs el izquierdo. Destacando que el hemisferio derecho presentaba grosor de mayor tamaño el surco temporal inferior y en el frontal medial. El hemisferio izquierdo presentaba mayor grosor cortical en el cíngulo, el surco central y el lóbulo parietal.

Cuadro IV. Cuadro comparativo de grosor cortical por surco en ambos hemisferios.

Surco	Izquierdo		Derecho		P*
	Mediana (Mínimo- Máximo) N=10		Mediana (Mínimo- Máximo) N=10		
TI	1.63 (0- 4.67)		3.37 (0- 5.66)		0.043
C	3,77(3,46-4,58)		2.69 (1.62-4.83)		0.019
Cm	3.72(3.65-3.89)		2.93(2.12-4.39)		0.030
Fm	2.86 0-3.71		3.63 (2.86- 4.36)		0.007
P	3.88 (3.75-4.96)		3.32 2.72-4.08		0.004

TI (temporal inferior), C (central), Cm (cíngulo marginalis), Fm (Frontal medial), P (pericalloso), Cm (Cingulo Marginalis), CII (Circular Insular Inferior), So(Suborbital), Sp(Subparietal), I (ínsula), LF (Lóbulo Frontal),LT (Lóbulo Temporal), H (hemisferio)

*Estadístico de prueba= U Mann Whitney

Al contrastar el volumen, la superficie envolvente y compacidad discreta con semiología de crisis según su localización en variables Frontal vs. Temporal, encontramos estadísticamente significativos los resultados en los siguientes surcos al incluir los dos hemisferios: Cingulo Marginalis, Ínsula inferior, suborbital, subparietal, ínsula, lóbulo frontal y lóbulo temporal así como en el hemisferio en su totalidad, destacando que se presentó mayor volumen y superficie envolvente en los lóbulos mencionados en pacientes con semiología frontal (ver cuadro V y figura 1)

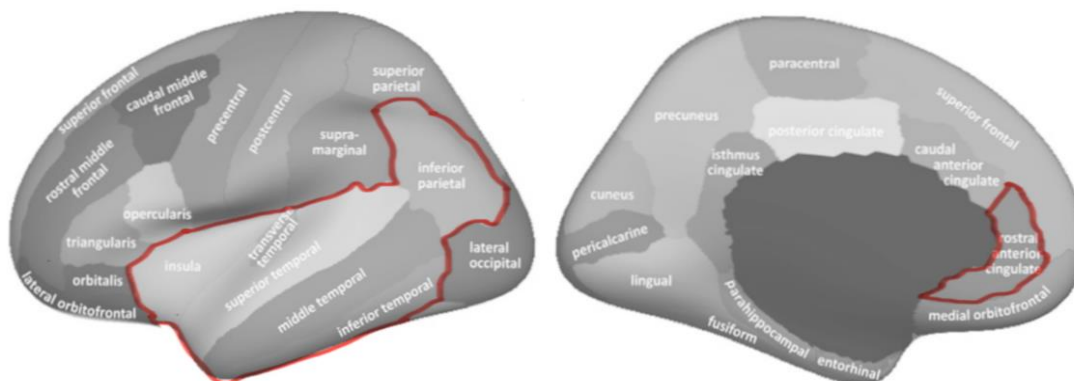
Cuadro V. Análisis por surco o por lóbulo de volumen, superficie envolvente y compacidad cortical con semiología de crisis Frontal vs. Temporal

	Volumen		P*	Superficie Envolvente		P*	C _d		P*
	Mediana (min- max)			Mediana (min- max)			Mediana(min-max)		
	F	T		F	T		F	T	
	N=12	N=8		N= 12	N=8		N= 12	N=8	
Cm	3818(2551-15502)	2052(743-5227)	0.047	5985(4360-17251)	4350(2840-6347)	0.20	---	---	---
CII	1159(655-9540)	760(249-2252)	0.039	2158(1338-7394)	1572,5(1081-2941)	0.047	0.21(0.18-0.24)	0.2(.16-0.21)	0.001
So	1170 (495-5334)	643(220-1966)	0.039	2370(1265-6963)	1325(1052-2593)	0.012	0.2(.19-0.22)	0.18(.15-0.2)	0.047
Sp	2047(973-4753)	789(229-2058)	0.004	3125(1332-8484)	1462(1041-3428)	0.020	0.19(0.11-0.22)	0.16(0.1-0.19)	0.031
I	3490(3095-20867)	2254(742-6331)	0.039	5376(3697-13607)	3607,5(2894-6706)	0.039	0.19(0.19-0.22)	0.18(0.14-0.2)	0.025
LF	2142(1550-10047)	1360(451-3559)	0.047	3546(2492-9233)	2634(2054-5165)	0.020	0.19(0.16-0.22)	0.17(0.13-0.2)	0.001
LT	2747(1882-11284)	1847(566-4373)	0.025	4430(2866-11445)	3065(240-1445)	0.025	0.2(0.19-0.23)	0.18(0.14-0.2)	0.001
H	2334(1872-9749)	1566(485-3943)	0.039	3989(2730-9804)	2804(1962-5481)	0.031	0.19(0.18-0.21)	0.18(0.14-0.19)	0.001

Cm (Cingulo Marginalis), CII (Circular Insular Inferior), So(Suborbital), Sp(Subparietal), I (ínsula), LF (Lóbulo Frontal),LT (Lóbulo Temporal), H (hemisferio)

Estadístico de prueba= U de Mann Whitney

Figura 1. Surcos y lóbulos con diferencias estadísticamente significativas en la superficie envolvente, en volumen y compacidad entre pacientes con epilepsia frontal y temporal



Los resultados de análisis de grosor cortical en IRM no lesionales vs. IRM lesionales, se obtuvieron valores estadísticamente significativos en surcos Frontal medial y pericalloso (ver cuadro VI).

Cuadro VI. Comparación de grosor cortical con Resonancia Magnética Lesional vs no lesional.

Surco	Grosor cortical		p*
	IRM No lesional Mediana (mínimo- máximo)	IRM lesional Mediana (mínimo- máximo)	
Fm	3.74(2.81-4.703)	2.82(0-3.71)	0.011
P	3.93(3.36-5.18)	3.28(2.72-4.08)	0.004

Fm (Frontal medial), P (pericalloso). Estadístico de prueba: U de Mann Whitney

Los resultados obtenidos del grosor cortical para presencia de displasia vs. ausencia en IRM demostraron menor grosor cortical en la IRM al presentar displasia en la imagen, en el cuadro VII se detallan los resultados. **(ver cuadro VII)**. Los resultados obtenidos de volumen y superficie envolvente cortical para presencia de displasia vs. ausencia en IRM demostraron mayor volumen y superficie envolvente al presentar displasia **(ver cuadro VIII)**.

Cuadro VII. Grosor cortical y análisis del lado derecho con U Mann Whitney comparando displasia presente vs. ausente

	Displasia Ausente N=7	Displasia Presente N=3	
CII	3.66(3.23-4.44)	2.56 (2.54-2.71)	0.017
CTP	3.14(2.29-6.06)	2.47 (2.28-3.02)	0.017
Otl	4.04(2.63-5.2)	2.12 (0-3.23)	0.033
Tml	3.98(3.38-4.67)	3.76 (3.05-4.67)	0.017
Ts	3.53(2.96-4)	2.83 (2.72-3.28)	0.033
LP	3.43(2.71-4.09)	2.92 (1.95-2.98)	0.033
LT	3.8(2.88-4.43)	2.44 (2.1-2.88)	0.033

CII (Circular Insular Inferior), CTP (Colateral transverso posterior), Otl (Occipito temporal lateral), Tml (Temporal Medial Lingual), Ts(Temporal superior), , LP (Lóbulo Parietal), LT (Lóbulo Temporal)

Estadístico de prueba: U de Mann Whitney

Cuadro VIII. Análisis de Volumen y superficie envolvente cortical comparando displasia presente vs. ausente

Surco	Volumen Mediana(min-máx.)		P	Superficie envolvente Mediana(min-máx.)		p
	Ausente N=7	Presente N=3		Ausente N=7	Presente N=3	
C	2159(511-3361)	4519(2606-20433)	<0.0001	4623(2671-8262)	7295 (5783-15694)	0.002
Cm	2811(744-5330)	5219(3694-15502)	0.002	5233(2840-6897)	6789(5315-17251)	0.005
CIA	827(186-6545)	5234(748-21706)	0.033	-----	---	---
CII	919(2489-1248)	2126(1853-9540)	<0.0001	2645(814-8407)	(4795(1341-18884)	<0.0001
CIS	4488(920-9028)	11362(4786-48384)	0.33	6488(3401-13240)	13711(6555-21745)	0.002
CTP	788(117-3456)	4489(884-10102)	0.012	-----	---	---
Fi	1683(485-3201)	4520(2329-20057)	0.012	2499 (1411-5792)	6129(3176-12258)	0.002
Fm	1266(273-2051)	5414(2297-10941)	<0.0001	2413 (1139-3727)	8551(3785-13265)	<0.0001
Fs	1608(462-3478)	3784(3062-11175)	<0.0001	3035 (1397-4914)	6875(4181-13754)	<0.0001
Otl	1260(200-4494)	4710(1606-14062)	0.026	3354(1033-7055)	7507(3213-11325)	0.009
Os	209(54-732)	613(245-1188)	0.026	-----	---	---

Oa	209(43-935)	927(321-3177)	0.020	703 (282-1906)	2320(523-4001)	0.002
OH	580(232-1227)	1306(613-5302)	0.005	1346(864-2618)	2379(1654-3207)	0.012
Ol	281(63-1102)	958(412-3952)	0.033	-----		---
Po	1961(501-5161)	4794(3774-20675)	0.002	3267 (2362-6058)	9107(5417-1731)	0.001
P	2738(637-8218)	11131(3977-208631)	0.003	-----		---
Pc	1574(316-3406)	4640(1712-7407)	0.015	3845(1647-5993)	6883(3993-11170)	0.002
Pci	1309(347-2771)	4508(1794-22361)	0.005	-----		---
Pcs	822(257-1481)	2929(1074-9660)	0.001	1767 (1160-2744)	3132(2313-6916)	<0.0001
So	281(63-1102)	958(412-3952)	<0.0001	1427 (1052-3023)	4194(1748-6963)	0.02
Sp	1010(229-3209)	2896(1864-4753)	0.005	1712 (1041-4131)	4661(2319-8484)	<0.0001
Ti	979(224-5949)	4522(1686-15881)	0.033	2894 (1429-7883)	7700(3503-15689)	<0.0001
I	3192(742-3741)	5871(3407-20867)	0.001	3817 (2891-5590)	6467(5743-13607)	<0.0001
LF	1606(451-2210)	3739(3017-10048)	<0.0001	3031 (2054-4040)	5684(3874-9233)	<0.0001
LT	1358(349-3067)	3753(2458-7993)	<0.0001	3346(2407-5305)	8412(5628-11445)	<0.0001
LP	2228(566-2824)	5479(4026-11284)	<0.0001	2030(349-4440)	4215(2458-8601)	0.002
LO	2058(462-2472)	4592(3610-10851)	<0.0001	2829(1968-3874)	6875(5149-12239)	<0.0001
H	1962(485-2392)	4329(3535-9749)	<0.0001	3116(1962-4496)	6686(4680-9804)	<0.0001

C (Central), Cm (cingulo marginalis), CIA(Circular insular inferior),CII (Circular Insular Inferior), CIS (Circular Insular Superior), CTA (Colateral Transverso Anterior), CTP (Colateral transverso posterior), Fi(Frontal inferior),Fm (Frontal medial), Fs(Frontal superior),Otl (Occipito temporal lateral), Os (Occipital superior), Oa (Occipital anterior), OH (Orbital H), Ol (Orbital Lateral), Po(Parieto occipital), P (pericalloso), Pc (Postcentral), Pci (Precentral inferior), Pcs (Precentral superior), So(Suborbital), Sp(Subparietal), Ti(temporal inferior), I (Insula), LF (Lóbulo frontal), LPi (Lóbulo Parietal), LO(Lóbulo Occipital), HI(Hemisferio))

Estadístico de prueba: U de Mann Whitney

Cuatro de los 5 pacientes con una evolución menor a 20 años presentaban depresión y 3 de los 5 pacientes con una evolución mayor a 20 años presentaban depresión (p=0.628). Al comparar el volumen y la superficie envolvente con la presencia de depresión se encontró menor volumen y superficie envolvente entre los pacientes que presentaban depresión, obtuvimos estadística significativa en algunos surcos: ínsula volumen: 319 min 742- max 3741 (p=0.001) y Superficie envolvente: 3817 min 2891- max 559 (p=0.000), surcos involucrados en la corteza orbitofrontal como: surcos Orbital H; volumen 580 min 232-max 1227 (p=0.005) y superficie envolvente 1346.5 min 864-max 2618 (p=0.012); orbital lateral: volumen 281 min 63-

max 1102 ($p=0.033$); y corteza cingular (cángulo marginalis) con un volumen de 2811 min 744-max 5330 ($p=0.002$) y superficie envolvente 6789 min 5315-max6897 ($p=0.005$). (ver cuadro IX y figura 2). En la compacidad se encontró diferencia en el surco precentral inferior ($p=0.012$) y en el surco precentral superior ($p=0.041$).

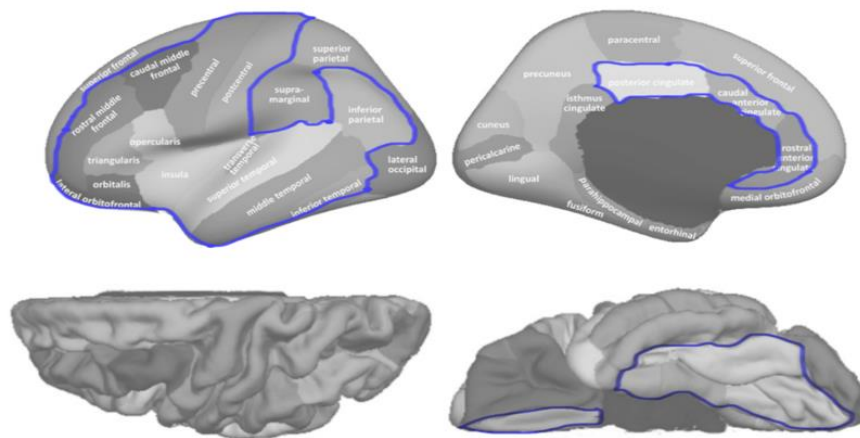
Cuadro IX. Análisis de todo el cerebro de Volumen y superficie envolvente cortical comparando depresión presente vs. ausente

Surco	Volumen Mediana(min-max)		P	Superficie envolvente Mediana(min-max)		p
	Presente N=14	Ausente N=6		Presente N=14	Ausente N=6	
C	2159(511-3361)	4519(2606-20433)	0.000	4623(2671-8262)	7295 (5783-15694)	0.002
Cm	2811(744-5330)	5219(3694-15502)	0.002	5233(2840-6897)	6789(5315-17251)	0.005
CIA	826(186-6545)	5234(748-21706)	0.033	-----		---
CII	919(249-1248)	2126(1853-9540)	0.000	2645(814-8407)	4795(1341-18884)	0.000
CIS	4488(920-9028)	11361(4786-48384)	0.33	6488(3401-13240)	13711(6555-21745)	0.002
CTP	788(117-3456)	4489(884-10102)	0.012	-----		---
Fi	1683(485-3201)	4520(2329-20057)	0.012	2499(1411-5792)	6129(3176-12258)	0.002
Fm	1266(273-2051)	5413(2297-10941)	0.000	2413(1139-3727)	8551(3785-13265)	0.000
Fs	1608(462-3478)	3784(3061-11175)	0.000	3035(1397-4914)	(6875(4181-13754)	0.000
Otl	1260(200-4494)	4710(1606-14062)	0.026	3354.5 (1033-7055)	7507(3213-11325)	0.009
Os	209(54-732)	613(245-1188)	0.026	-----		---
Oa	209(43-935)	927(321-3177)	0.020	703 (282-1906)	2320(523-4001)	0.002
OH	580(232-1227)	1304(612,75-5302)	0.005	1346.5 (864-2618)	2379(1654-3207)	0.012
OI	281(63-1102)	958(412-3952)	0.033	-----		---
Po	1961(501-5161)	4794(3774-20675)	0.002	3267 (2362-6058)	9107 (5417-1731)	0.001
P	2738(637-8218)	11131(3977-208631)	0.003	-----		---

Pc	1574(316-340)	46340(1717-7407)	0.015	3845(1647-5993)	6883 (3993-11170)	0.002
Pci	1309(347-2771)	4508(1794-22361)	0.005	-----		---
Pcs	822(257-1481)	2929(1074-9660)	0.001	1767(1160-2744)	3132(2313-6916)	0.000
So	281(63-1102)	958(412-3952)	0.000	1427 (1052-3023)	4194(1748-6963)	0.002
Sp	1010(229-3209)	2896(1864-4753)	0.005	1712 (1041-4131)	4661(2319-8484)	0.000
Ti	979(224-5949)	4522(1686-1589)	0.033	2894 (1429-7883)	7700(3503-15689)	0.000
I	319(742-3741)	5871(3407-20867)	0.001	3817 (2891-5590)	6468(5743-13607)	0.000
LF	1606(451-2210)	3739(3017-10048)	0.000	3031 (2054-4040)	5684(3874-9234)	0.000
LT	1358(349-3067)	3753(2458-7993)	0.000	3346 (2407-5305)	8412(5628-11445)	0.000
LP	2228(566-2824)	5479(4026-11284)	0.000	2030(349-4440)	4215(2458-8601)	0.002
LO	2058(462-2472)	4592(3610-10851)	0.000	2829(1968-3874)	6875(5149-12239)	0.000
H	1962(485-2392)	4329(3535-9749)	0.000	3116 (1962-4496)	6686(4680-9804)	0.000

C (Central), Cm (cingulo marginalis), CIA(Circular insular inferior),CII (Circular Insular Inferior), CIS (Circular Insular Superior), CTA (Colateral Transverso Anterior), CTP (Colateral transverso posterior), Fi(Frontal inferior),Fm (Frontal medial), Fs(Frontal superior),Otl (Occipito temporal lateral), Os (Occipital superior), Oa (Occipital anterior), OH (Orbital H), OI (Orbital Lateral), Po(Parieto occipital), P (pericalloso), Pc (Postcentral), Pci (Precentral inferior), Pcs (Precentral superior), So(Suborbital), Sp(Subparietal), Ti(temporal inferior), I (Insula), LF (Lóbulo frontal), LPi (Lóbulo Parietal), LO(Lóbulo Occipital), HI(Hemisferio)
 Estadístico de prueba: U de Mann Whitney

Figura.2 Surcos y lóbulos con diferencias estadísticamente significativas en la superficie envolvente y volumen entre pacientes con depresión y sin depresión



Tres pacientes contaban con IRM con evidencia de displasias corticales: paciente 1 displasia entre los surcos occipito-temporal lateral/giro fusiforme y temporal inferior derecho; el paciente 2 con localización entre giro frontal superior y medio derecho y el paciente 3 en cíngulo derecho. Se obtuvieron los siguientes resultados de volumen, área envolvente y compacidad discreta, así como valores del área cortical contralateral correspondiente; en el caso del paciente 1 y 2 se sumaron los surcos correspondientes al área de displasia. Se observa lo que se analizó en el cuadro VIII donde se evidencio mayor volumen y superficie envolvente en las áreas con displasia. No se encontraron resultados estadísticamente significativos en la compacidad al comparar entre áreas con displasia y sin displasia (**ver cuadro X**).

Cuadro X. Valores de volumen (V), área envolvente (A), compacidad discreta (C_d) en 3 pacientes con DCF en IRM.

	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3	
	Displasia	contralateral	Displasia	contralateral	Displasia	contralateral
Volumen	44.33	9,29	46,67	35,28	155,02	66,87
Superficie envolvente	93.3	28.47	104.46	67.82	172.51	143.44
Compacidad	39	34	59	61	22.4	19.6

8) DISCUSIÓN:

En el presente estudio valoramos la utilidad de la compacidad discreta para la identificación de displasias corticales en pacientes con epilepsias focales refractarias con estudios de IRM lesionales y no lesionales. Al ser un método el cual no ha sido utilizado previamente para estudio de displasias corticales en pacientes con epilepsia, se realizó una prueba de concepto, teniendo como resultado diez pacientes: cinco con estudios de IRM no lesionales y cinco con IRM lesionales. Entre los cuales las únicas variables que resultaron estadísticamente significativa entre sus características clínicas fue la lateralización del inicio de las crisis entre los pacientes con IRM lesionales vs no lesionales ($p=0.036$), correspondiendo a que todas las IRM lesionales correspondían a epilepsias con inicio en el hemisferio derecho; la otra característica fue el tiempo de evolución (<20 años) entre los pacientes con epilepsia del lóbulo frontal vs temporal ($p=0.012$).

En los resultados obtenidos encontramos diferencia estadísticamente significativa ($p=0.055$) en el análisis de grosor cortical con lateralidad de crisis entre IRM lesional y no lesional, observando mayor grosor cortical en surcos del hemisferio derecho, con valores significativos en surcos pericallosa y frontales mediales para ambas variables. Consideramos estos resultados son debido a que el 60% de nuestros pacientes contaban con semiología clínica con lateralidad derecha, y localización frontal, concordante con estudios paraclínicos como neurofisiología, PET y por IRM, por lo cual se consideró relevante obtener un resultado estadísticamente significativo en el grosor cortical con lateralización derecha, así como en surcos correspondientes a lóbulo frontal, donde dos de las displasias presentes fueron localizadas, sin embargo al análisis del grosor cortical de las áreas con displasia evidente en IRM se encontró menor grosor cortical. Estos hallazgos de grosor cortical son concordantes a lo reportado previamente. En una cohorte de pacientes con epilepsia del lóbulo frontal, por medio de análisis morfométrico en IRM de pacientes con FCD tipo I (N=13) y tipo II (N=28), comparándolo con grupo control (N=41), encontraron un área extensa de adelgazamiento cortical en el grupo de displasias Tipo I y adelgazamiento cortical focal en el grupo de displasias tipo II; también reportaron mayor aumento en la complejidad en el plegamiento de las capas corticales en el grupo de FDC tipo I en comparación al tipo II, en análisis de curvatura de los surcos. (Hong SJ, et. al, 2016). En un estudio de análisis morfométrico de IRM no lesionales (resonador 1.5 a 3 Teslas) inicialmente en pacientes con Epilepsias extratemporales, utilizando un clasificador automatizado basado en características corticales superficiales, donde estudiaron 19 pacientes con FCD confirmada histopatológicamente y con validación cruzada, evaluaron 24 controles sanos y 11 con epilepsia del lóbulo temporal, evaluando el rendimiento de la clasificación de datos cruzados con 20 controles sanos y 14 con FCD confirmada histopatológicamente; reportando una SE del 71% y ES del 95%, con nivel de evidencia Clase II. (Hong SJ, et. al, 2014).

Las asimetrías del grosor cortical entre los hemisferios de los pacientes con epilepsia focal, ya había sido documentada previamente, encontrándolo como dato correspondiente a la presencia de displasias

corticales focales, e incluso se han relacionado la disminución del grosor cortical del lóbulo frontal con mayor riesgo de recurrencia de crisis posterior a la cirugía (Kamson 2016.)

Las FCD en estudios de imagen se han relacionado a engrosamiento cortical, pérdida de la diferenciación sustancia gris-sustancia blanca, incremento de la intensidad de señal en secuencias T2 en IRM, adelgazamiento y atrofia cortical focal (Barkovich, *et. al*, 2012). Al analizar volumen y superficie envolvente en los grupos de displasias presentes vs. ausentes (**ver cuadro IX**), encontramos que el grupo de surcos analizados con displasias, presentaron un volumen y superficie envolvente mayor en comparación al otro grupo. Con estos resultados consideramos que el aumento en la superficie envolvente podría corresponder a la atrofia cortical y el aumento en el volumen al área correspondiente a la displasia.

No encontramos resultados estadísticamente significativos en ninguna variable estudiada con compacidad discreta.

Al analizar volumen, superficie envolvente y compacidad discreta por tiempo de evolución de la epilepsia (>20 años vs. <20 años), no se encontraron resultados significativos, sin embargo, el 90% de nuestros pacientes cuentan con un tiempo de evolución mayor a 10 años de enfermedad, en estudios previos se ha encontrado pérdida de grosor cortical con un tiempo de evolución de 5 años de enfermedad (M. Galovic, *et. al*, 2019), considerando que no encontramos resultados significativos al contar con un tiempo de evolución de la epilepsia mayor en nuestra cohorte.

Sin embargo, si se encontró mayor volumen y superficie envolvente en los surcos y giros del lóbulo temporal y frontal entre los pacientes con epilepsia del lóbulo frontal contra los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, posiblemente influido por el área de inicio de las crisis, pero también, el tiempo de evolución puede tener influencia en estos hallazgos. En estudios previos se ha reportado adelgazamiento progresivo que es superior al observado por el envejecimiento normal. Galovic reportó en un estudio de análisis de imágenes de IRM de pacientes con epilepsia y voluntarios sanos, se observó una tasa anual mayor de adelgazamiento cortical en pacientes con epilepsia comparado con voluntarios, la cual fue mayor en pacientes >55 años. En epilepsias focales encontraron áreas de mayor atrofia cortical progresiva con diferentes patrones de adelgazamiento cortical, de acuerdo, a los subtipos de epilepsia (frontal y temporal; derecho-izquierdo), con mayor afección ipsilateral al foco epileptogénico, incluso extensión a áreas cercanas al foco y al hemisferio contralateral (M. Galovic, *et. al*, 2019). Se requieren mayores estudios longitudinales para validar este resultado.

La compacidad relaciona el área de superficie con el volumen de un objeto en tercera dimensión (Ballard, 1998). En estudios previos se encontró que la compacidad discreta puede tener el potencial de diferenciar gliomas de diferentes grados de malignidad (astrocitomas, oligodendrogliomas y GBM), se puede

utilizar como una herramienta de post-procesamiento de IRM para análisis de tumores cerebrales. En un estudio se reportó mayor valor en C_d en astrocitomas y menor valor en GBM. (Hevia-Montiel, et. al, 2015).

En nuestro estudio al análisis de displasias corticales que aunque se encontraron diferencias en volumen y en superficie envolvente no se modificó la compacidad discreta; contrario a lo observado en análisis de tumores cerebrales donde se ha observado que la infiltración tumoral se asocia a mayor grado de malignidad, la cual ocurre en la periferia del tumor, por lo cual se considera que los tumores cerebrales con menor valor de compacidad, presenta menor grado de infiltración (mayor área de superficie) y por lo tanto menor compacidad (Hevia-Montiel, et. al, 2015).

Como hallazgo en nuestro estudio se observó que la presencia de Trastorno Depresivo en pacientes con epilepsia comparado con los pacientes sin depresión, cuentan con un volumen y superficie envolvente menor estadísticamente significativo en la mayoría de los surcos analizados y en el análisis de lóbulo frontal, insular, temporal, parietal y occipital; así como en surcos involucrados en corteza prefrontal, orbitofrontal y en el cíngulo (ver cuadro VII), las cuales son áreas ya conocidas involucradas en circuitos asociados a Trastorno Depresivo Mayor (TDM). En estudios previos se ha observado una pérdida significativa de volumen de sustancia gris en personas con TDM, siendo más notoria en áreas involucradas en circuitos neuronales asociados a la fisiopatología de la depresión, como son corteza prefrontal, dorsolateral, corteza orbitofrontal y cíngulo anterior. (S. M. Grieve, et. al, 2013). Debemos tomar en cuenta que en nuestra cohorte los pacientes presentan epilepsia focal refractaria de larga evolución, lo cual ya hemos mencionado previamente que existe pérdida de volumen y grosor cortical en estos pacientes, no siendo el objetivo principal de nuestro estudio análisis de depresión y volumen cortical, debiendo existir estudios futuros sobre esto.

Al realizar análisis no paramétricos de compacidad discreta con estadístico de Prueba U Mann Whitney para lateralidad/localización por semiología clínica de crisis, tiempo de evolución de la Epilepsia, IRM lesional y no lesional, así como presencia vs. ausencia de displasias, se observa que los surcos en ambos pacientes presentan valores similares, únicamente con significancia estadística al comparar semiología de crisis Frontal vs. Temporal ($p < 0,001$), tomando en cuenta lo reportado previamente en análisis de C_d en sustancia gris cortical se reportó un valor medio de 0.876 en sujetos sanos (Bribiesca, 2007), nuestros resultados al estar en ese rango, no lo consideramos en nuestro estudio.

Como debilidad en nuestro estudio consideramos contar con un tamaño de muestra reducido, esto debido al ser una prueba de concepto con el objetivo de utilizar la compacidad discreta como un método para detección de FCD en pacientes con epilepsias focales refractarias con IRM no lesionales. También no contamos con imágenes de voluntarios sanos para comparar con un grupo control, así como tampoco contamos con resultados histopatológicos de los pacientes que presentaban con displasias evidentes en IRM, debido a que no han recibido tratamiento quirúrgico de lesionectomía todavía. Así mismo las imágenes de resonancia

magnética que no contaban con imágenes de 1mm fueron remuestreadas a una resolución de 1.0 mm de isotropía usando MATLAB tools, lo que puede ocasionar sesgo entre los resultados.

Consideramos que por el momento no fue posible obtener resultados estadísticamente significativos en el análisis de compacidad que nos ayuden a detectar displasias corticales, aunque si fue posible observar diferencias en las otras variables como el grosor cortical, superficie envolvente y volumen, incluso encontramos diferencias estadísticamente significativas en la compacidad al compararlo con la semiología, sin embargo por las debilidades de nuestro estudio no podemos concluir que aceptamos la hipótesis nula. Para estudios futuros consideramos necesario realizar un estudio con un número de muestra mayor (mínimo 30 pacientes con grupo) e incluir un grupo control con pacientes sanos, que incluya también pacientes con tiempo de evolución menor de 5 años, ya que observamos que el tiempo de evolución puede ser una variable confusora en los hallazgos observados. El estudio debe realizarse con estudios de imágenes de IRM adquiridas con la mismas secuencias y con resolución de 1 x1x1 mm .

9) CONCLUSIÓN:

La compacidad discreta es una herramienta la cual ha mostrado utilidad para la identificación de cambios en el proceso de envejecimiento cerebral y como potencial herramienta para identificar tumores malignos en estudios de IRM. En nuestro estudio, no logramos identificar diferencias en la compacidad de áreas con displasia cortical focal y sin la presencia displasia cortical.

10) REFERENCIAS

1. Ahmed, B., Brodley, C. E., Blackmon, K. E., Kuzniecky, R., Barash, G., Carlson, C., ... & Thesen, T. (2015). Cortical feature analysis and machine learning improves detection of "MRI-negative" focal cortical dysplasia. *Epilepsy & Behavior, 48*, 21-28.
2. Aubert-Broche, B., Fonov, V. S., García-Lorenzo, D., Mouiha, A., Guizard, N., Coupé, P., ... & Collins, D. L. (2013). A new method for structural volume analysis of longitudinal brain MRI data and its application in studying the growth trajectories of anatomical brain structures in childhood. *Neuroimage, 82*, 393-402.
3. Bernasconi, A., Cendes, F., Theodore, W. H., Gill, R. S., Koepp, M. J., Hogan, R. E., ... Bernasconi, N. (2019). *Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. Epilepsia.*
4. Besson, P., Bernasconi, N., Colliot, O., Evans, A., & Bernasconi, A. (2008, September). Surface-based texture and morphological analysis detects subtle cortical dysplasia. In International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (pp. 645-652). Springer, Berlin, Heidelberg.
5. Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Vinters, H. V., Palmini, A., ... & Becker, A. (2011). The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc task force of the ILAE Diagnostic Methods Commission 1. *Epilepsia, 52*(1), 158-174.
6. Bribiesca, E. (2008). An easy measure of compactness for 2D and 3D shapes. *Pattern Recognition, 41*(2), 543-554.
7. Bribiesca, E., et al. "A voxel-based measure of discrete compactness for brain imaging." *Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE Cat. No. 03CH37439)*. Vol. 1. IEEE, 2003.
8. Coras, R., Milesi, G., Zucca, I., Mastropietro, A., Scotti, A., Figini, M., ... & Blümcke, I. (2014). 7 T MRI features in control human hippocampus and hippocampal sclerosis: An ex vivo study with histologic correlations. *Epilepsia, 55*(12), 2003-2016.
9. D.H. Ballard, C.M. Brown, Computer Vision, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1982
10. Duncan JS. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 537–50
11. Duncan, J. S. (2011). Selecting patients for epilepsy surgery: synthesis of data. *Epilepsy & Behavior, 20*(2), 230-232.
12. Duncan, J. S., Winston, G. P., Koepp, M. J., & Ourselin, S. (2016). Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *The Lancet Neurology, 15*(4), 420-433.

13. Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., ... & Scheffer, I. E. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 522-530.
14. Galovic, Marian, et al. "Progressive cortical thinning in patients with focal epilepsy." *Jama Neurology* *76*.10 (2019): 1230-1239.
15. Grieve, Stuart M., et al. "Widespread reductions in gray matter volume in depression." *NeuroImage: Clinical* *3* (2013): 332-339
16. Hevia-Montiel, N., Rodriguez-Perez, P. I., Lamothe-Molina, P. J., Arellano-Reynoso, A., Bribiesca, E., & Alegria-Loyola, M. A. (2015). Neuromorphometry of primary brain tumors by magnetic resonance imaging. *Journal of Medical Imaging*, *2*(2), 024503.
17. Hong, S. J., Kim, H., Schrader, D., Bernasconi, N., Bernhardt, B. C., & Bernasconi, A. (2014). Automated detection of cortical dysplasia type II in MRI-negative epilepsy. *Neurology*, *83*(1), 48-55.
18. Hong, Seok-Jun, et al. "Automated detection of cortical dysplasia type II in MRI-negative epilepsy." *Neurology* *83*.1 (2014): 48-55.
19. Hong, Seok-Jun, et al. "Whole-brain MRI phenotyping in dysplasia-related frontal lobe epilepsy." *Neurology* *86*.7 (2016): 643-650.
20. Huppertz, H. J., Grimm, C., Fauser, S., Kassubek, J., Mader, I., Hochmuth, A., ... & Schulze-Bonhage, A. (2005). Enhanced visualization of blurred gray–white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. *Epilepsy research*, *67*(1-2), 35-50.
21. Jackson, G. D., & Badawy, R. A. (2011). Selecting patients for epilepsy surgery: identifying a structural lesion. *Epilepsy & behavior*, *20*(2), 182-189.
22. Jehi, L. (2018). The epileptogenic zone: concept and definition. *Epilepsy currents*, *18*(1), 12-16.
23. Kokkinos V, Kallifatidis A, Kapsalaki EZ, Papanikolaou N, Garganis K. Thin isotropic FLAIR MR images at 1.5T increase the yield of focal cortical dysplasia transmantle sign detection in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*. *132*: 1-7.
24. Martin, P., Bender, B., & Focke, N. K. (2015). Post-processing of structural MRI for individualized diagnostics. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, *5*(2), 188.

25. Mateos, Maria Julieta, et al. "A novel voxel-based method to estimate cortical sulci width and its application to compare patients with Alzheimer's disease to controls." *NeuroImage* 207 (2020): 116343.
26. Perez-Gonzalez, J. L., Yanez-Suarez, O., Bribiesca, E., Cosío, F. A., Jiménez, J. R., & Medina-Bañuelos, V. (2014). Description and classification of normal and pathological aging processes based on brain magnetic resonance imaging morphology measures. *Journal of Medical Imaging*, 1(3), 034002.
27. Rugg-Gunn, F. J., Boulby, P. A., Symms, M. R., Barker, G. J., & Duncan, J. S. (2006). Imaging the neocortex in epilepsy with double inversion recovery imaging. *Neuroimage*, 31(1), 39-50.
28. Téllez-Zenteno, J. F., Ronquillo, L. H., Moien-Afshari, F., & Wiebe, S. (2010). Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy research*, 89(2-3), 310-318.
29. Whelan, C. D., Altmann, A., Botía, J. A., Jahanshad, N., Hibar, D. P., Absil, J., ... & Berge, F. P. (2018). Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain*, 141(2), 391-408.
30. Winston, G. P., Micallef, C., Kendell, B. E., Bartlett, P. A., Williams, E. J., Burdett, J. L., & Duncan, J. S. (2013). The value of repeat neuroimaging for epilepsy at a tertiary referral centre: 16 years of experience. *Epilepsy research*, 105(3), 349-355.
31. Wisse, L. E., Biessels, G. J., Heringa, S. M., Kuijf, H. J., Luijten, P. R., Geerlings, M. I., & Group, U. V. C. I. V. S. (2014). Hippocampal subfield volumes at 7T in early Alzheimer's disease and normal aging. *Neurobiology of aging*, 35(9), 2039-2045.
32. Woermann, F. G., & Vollmar, C. (2009). Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: a critical review. *Epilepsy & behavior*, 15(1), 40-49.