



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

“DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ”

UN ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO DE
ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA CATODAL
TRANSCRANEAL CON CORRIENTE DIRECTA EN
PACIENTES CON EPILEPSIA MULTIFOCAL
REFRACTARIA A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. LUIS BERMÚDEZ MALDONADO

TUTOR DE TESIS:

DR. DANIEL SAN JUAN ORTA

JEFE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA INNN MVS



MÉXICO D.F,

FEBRERO, 2011



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ



**UN ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO DE ESTIMULACIÓN
ELÉCTRICA CATODAL TRANSCRANEAL CON CORRIENTE
DIRECTA EN PACIENTES CON EPILEPSIA MULTIFOCAL
REFRACTARIA A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALISTA EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. LUIS BERMÚDEZ MALDONADO

TUTOR DE TESIS:

DR. DANIEL SAN JUAN ORTA
JEFE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA INNN MVS

MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 2011

Dr. Ricardo Colín Piana
Director de Enseñanza

Dr. Fernando Zermeño Pöhls
Subdirector de Neurología

Dra. Maricarmen Fernández González Aragón
Jefa del Departamento de Neurofisiología Clínica

Dr. Daniel San Juan Orta
Jefe del Departamento de Investigación Clínica

Dr. Luis Bermúdez Maldonado
Residente de segundo año de Neurofisiología Clínica

**UN ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO DE ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA
CATODAL TRANSCRANEAL CON CORRIENTE DIRECTA EN PACIENTES
CON EPILEPSIA MULTIFOCAL REFRACTARIA A TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO**

Autor

Dr. Luis Bermúdez Maldonado

Institución

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Tutor

Dr. Daniel San Juan Orta

Coautores

Dr. Felipe Fregni, MD, PhD, MMSc, MPH
Director de Clinical Trials Network at the Berenson-Allen Center for Noninvasive
Brain Stimulation del Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard University,
Boston, Massachusetts, EUA.

Dr. Sydney S. Cash, MD, PhD
Director del Cortical Physiology Laboratory en el Massachusetts General Hospital,
Harvard University, Boston, Massachusetts, EUA.

Dr. Rodolfo Ramírez Valverde, PhD
Posgrado en Producción Animal, Departamento de Zootecnia de la Universidad
Autónoma Chapingo, Texcoco, Estado de México, México

Colaborador

Dr. Juan de Dios Del Castillo Calcáneo
Pasante de la Licenciatura de Médico Cirujano de la Universidad Nacional
Autónoma de México

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	2
Planteamiento del problema	14
Hipótesis	14
Objetivos	15
Justificación	15
Metodología	16
Consideraciones éticas	22
Consideraciones financieras	22
Resultados	23
Discusión	30
Referencias	34
Anexo 1	45

RESUMEN

Introducción. La terapia de estimulación eléctrica transcraneal con corriente directa (EETcd) es una técnica de resurgimiento segura, no invasiva, sencilla y efectiva que ha tenido resultados prometedores en el manejo de diversas enfermedades neuro-psiquiátricas. No obstante, su utilidad en el tratamiento de la epilepsia refractaria ha sido poco explorada.

Objetivo. Evaluar los efectos de la EETcd sobre la frecuencia de crisis epilépticas (CE) en pacientes con epilepsia multifocal refractaria.

Métodos. Es un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado de tres brazos –dos activos: 30 y 60 minutos y un placebo– en el que se aplicó una única sesión de EETcd catodal con electrodo de aguja con intensidad de 2 miliAmperios (mA) y frecuencia de 3 Hz sobre el área de mayor expresión epiléptica observada por electroencefalograma (EEG). Se describirán las características socio-demográficas, clínicas y de neuroimagen, así como el conteo basal previo de CE y a los 30 y 60 días de seguimiento. La variable de desenlace primaria será la frecuencia de CE y los posibles efectos adversos.

Resultados. Se incluyeron 27 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales se eliminaron cuatro, los restantes fueron considerados para su análisis estadístico. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de las CE con la terapia en ninguno de los tres grupos en el seguimiento a uno y dos meses. Tampoco se observaron efectos de grupo (entre-pacientes $p = 0.54$), del tiempo (dentro-pacientes, $p = 0.39$) o en la interacción grupo por tiempo ($p = 0.26$). El efecto adverso más frecuente (26%) fue la sensación transitoria de hormigueo en la zona de aplicación durante la terapia.

Discusión. El protocolo de EETcd catodal aplicado en pacientes con epilepsia multifocal refractaria a tratamiento farmacológico es una terapia segura y bien tolerada. No obstante, no se encontraron cambios clínicos significativos en la frecuencia de CE a los 30 y 60 días. Se sugieren ensayar nuevos protocolos de EETcd para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia en pacientes con epilepsia resistente a tratamiento farmacológico.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los más comunes y diseminados trastornos neurológicos. Las estimaciones recientes sugieren que constituye el 1% del costo global por enfermedad (WHO, 2005) y afecta a más de 65 millones de personas (Ngugi et al, 2009). Además, debido a que los familiares y amigos también comparte el peso del costo de esta condición, más de 500 millones de personas están indirectamente afectados por epilepsia (Kale R, 2002). Por tanto, la epilepsia impone un gran costo económico a los sistemas de salud globales y es uno de los principales problemas de salud pública en los países de bajo y mediano ingreso (WHO, 2005).

La Organización Mundial de la Salud, estima que el 80% de los pacientes con epilepsia viven en países de medianos y bajos ingresos. La incidencia y prevalencia de la epilepsia es por lo tanto más alta en los países de bajos y medianos ingresos que en los países de altos ingresos. La prevalencia media en los países de bajos y medianos ingresos es de 9.5 / 1,000 comparado con 8 / 1000 en Europa, aunque la prevalencia varía ampliamente entre los países (WHO, 2005; Ngugi et al, 2009). La incidencia de epilepsia en los países de bajos y medianos ingreso es cinco veces más alta que en los países con altos ingresos. La mortalidad internacional de los pacientes con epilepsia es 2 a 3 veces mayor que la población general y es más elevada en los pacientes de países de medianos y bajos ingresos que en los países desarrollados, aunque los datos son escasos (Diop AG et al, 2005; Mbuba CK and Newton CR, 2009).

A pesar de que existe una abundancia de nuevos epilepilépticos que se han desarrollado en la pasada década, aún una tercera parte de las personas que sufren de epilepsia tienen crisis epilépticas (CE) médicamente intratables (Kwan P, Brodie MJ. 2000). Las crisis pobremente controladas están asociadas con un incremento en la mortalidad y una significativa morbilidad física y psicosocial (Devinsky O, 1999). En algunas ocasiones los pacientes demuestran una

excepcional respuesta al adicionarles una de los más nuevos medicamentos, pero hay poca evidencia de que estos agentes tengan un impacto significativo en el control de las crisis de los pacientes recientemente diagnosticados (Kwan P, Brodie MJ, 2000) o en pacientes quienes no responden a otros medicamentos (Zaccara G et al, 2006).

La cirugía de epilepsia constituye actualmente la única cura para la epilepsia focal médicamente resistente. El primer y más esencial criterio para una cirugía de epilepsia resectiva es la consideración de que la semiología ictal de casi todas o todas las crisis intratables tengan un origen común en una parte de la corteza cerebral o del sistema límbico. (Wiebe et al., 2001; Engel et al., 2003). Sin embargo, la probabilidad de estar libre de CE discapacitantes después de una cirugía de epilepsia se estima entre el 50% al 67% de los casos en quienes se realizan resecciones antero-mediales del lóbulo temporal (Wiebe et al., 2001; Engel et al., 2003), esta probabilidad disminuye significativamente a 30-50% si la epilepsia es extratemporal (Engel et al., 2003). Sin embargo, otros factores pronósticos están relacionados (Wiebe et al., 2001; Engel et al., 2003). Existen varias posibles explicaciones para este más pobre y heterogéneo resultado. Los resultados pobres pueden estar en relación a la incapacidad de reseca las áreas epileptogénicas debido a su proximidad a zonas corticales funcionales. Además de que el área epileptogénica puede ser mayor e involucrar varios lóbulos o diseminarse rápida y extensamente. La heterogeneidad puede ser explicada por las diferencias en las evaluaciones pronósticas, diferentes etiologías (p. ej., un mejor pronóstico con epilepsia tumoral), edad, etc. (Téllez-Zenteno JF et al, 2005).

La indicación quirúrgica está por lo tanto dependiente de los resultados de la evaluación médica integral con la finalidad de ofrecer el mejor tratamiento curativo o paliativo. A pesar de ello, existen contraindicaciones claras para no realizar un procedimiento quirúrgico tales como enfermedades degenerativas del sistema nervioso, epilepsias benignas idiopáticas, algunos casos de epilepsia postraumática, condiciones médicas sistémicas agudizadas, alteraciones de la

hemostasia y la no autorización por parte del paciente (Blume WT and Parrent AG, 2006). Un bajo coeficiente intelectual ha sido por largo tiempo considerado también como una contraindicación para epilepsia de cirugía resectiva de epilepsia (Bjornaes H et al, 2004). Debido a que se asume que el bajo funcionamiento intelectual indica un daño bilateral o difuso y por lo tanto disminuye la posibilidad de un buen control de crisis. Intelectualmente, las personas discapacitadas también son consideradas un grupo especial de riesgo con respecto a los resultados postoperatorios cognitivos (Rausch, 1991).

La búsqueda de nuevas terapias alternativas no invasivas, seguras y efectivas que puedan ser utilizadas en los pacientes quienes no son candidatos a una cirugía resectiva focal o paliativa, es una necesidad continua en este grupo de pacientes con epilepsias resistentes a tratamientos farmacológicos, con pocas opciones de tratamiento efectivas disponibles y accesibles.

Los tratamientos basados en Neuroestimulación, tales como el estimulador del nervio vago (ENV), estimulación cerebral profunda (ECP) y la respuesta de neuroestimulación (RNE), han llamado la atención internacional en años recientes (Theodore WH and Fisher RS, 2004). El mecanismo subyacente de estas técnicas se basa en la idea de que la estimulación extrínseca pueda reducir la hiperexcitabilidad de las redes generadoras de crisis, quizás al interrumpir la estructura del fenómeno ictal (Löscher W, 2009). El ENV es el único dispositivo aprobado actualmente en varios países para el tratamiento adyuvante de la epilepsia refractaria medicamente (Groves DA and Brown VJ, 2005; Boon P, et al, 2007). El ENV solo o en combinación con los antiepilépticos ofrece la posibilidad de mejorar el control de las crisis, minimizar la carga sistémica de medicamentos, y mejorar el estado de ánimo (Brodtkorb E, Mula M. 2006). A pesar de las esperanzas y expectativas que este dispositivo generó, la eficacia del ENV ha sido limitada, y comparable con la introducción de un nuevo antiepiléptico al paciente (Löscher W, 2009). Sin embargo, no está exento de complicaciones y reacciones adversas cardiovasculares, fonatorias, respiratorias y gastrointestinales serias

durante su colocación y seguimiento (Theodore WH and Fisher RS. 2004). La ECP y RNE son terapias de estimulación eléctrica aún en fase de experimentación cuyos parámetros de estimulación no han sido definidos, ni seleccionado el mejor sitio de estimulación, pero de forma más importante requieren la implantación quirúrgica de los dispositivos para su funcionamiento (Halpen CH, et al 2008; Li Y and Mogul DJ, 2007).

En comparación con el ENV, ECP y RNE, la estimulación eléctrica transcraneal con corriente directa y la estimulación magnética transcraneal (EMaT) son técnicas más simples y menos invasivas que las descritas ((Löscher W, 2009; Paulus W, 2003). En este proyecto nos enfocaremos a la estimulación eléctrica transcraneal con corriente directa.

Estimulación eléctrica transcraneal con corriente directa (EETcd)

La EETcd es un método no invasivo para modular la excitabilidad cortical que ha resurgido en años recientes. Las investigaciones sistemáticas de la estimulación de corriente directa datan desde 1969, pero a pesar de algunos reportes entusiastas, el método nunca ha ganado una popularidad clínica (Nitsche MA, et al, 2009).

El incremento reciente del entendimiento del funcionamiento del sistema nervioso central y su patología, así como el desarrollo de nuevas técnicas para investigar la actividad cerebral tales como la EMaT, han facilitado el entendimiento más amplio de los efectos de la EETcd y han impulsado el desarrollo de aplicaciones clínicas potenciales. Los protocolos que actualmente se han utilizado no han producido efectos adversos significativos y, por lo tanto, es una necesidad actual realizar mayor investigación con protocolos más adecuados y aplicaciones novedosas. La EETcd es por lo tanto una herramienta de Neuroestimulación que promete ser efectiva y versátil (Been G, et al 2007).

Mecanismo de acción

Los protocolos actuales de EETcd generalmente involucra la aplicación de dos electrodos de superficie, uno sirviendo como el ánodo y el otro como cátodo. Una intensidad de corriente directa de 1 a 2mA es aplicada hasta por 20 minutos entre los dos electrodos, que tiene una superficie conjunta de 35 cm² (5cm x 7cm) localizados sobre la piel cabelluda. Los flujos de corriente desde el ánodo hacia el cátodo, se distribuyen sobre la piel cabelluda y el resto de la corriente a través del cerebro, y conducen a un incremento o disminución en la excitabilidad cortical dependiendo de la dirección y la intensidad de la corriente (Miranda PC et al, 2006). Los efectos de una simple sesión de estimulación persisten por más de una hora posterior a la estimulación sin ninguna otra intervención farmacológica o adicional (Nitsche & Paulus, 2001). La EETcd anodal típicamente tiene un efecto excitatorio en la corteza cerebral local por la despolarización neuronal, mientras que lo contrario sucede bajo el cátodo a través de un proceso de hiperpolarización (Nitsche et al, 2003 a,b). En relación al tamaño del electrodo, el incremento del tamaño del electrodo de referencia y la reducción del tamaño de electrodo de estimulación permite un tratamiento más focal (Nitsche et al, 2007).

Los estudios farmacológicos ofrecen algunas pistas acerca del mecanismo de acción de la EETcd. Estos estudios han analizado el efecto producido dentro de trenes cortos y el efecto persistente encontrado después de trenes de estimulación más largos. Los bloqueadores de los canales de sodio y calcio eliminan tanto los efectos inmediatos como a largo plazo de la estimulación anodal mientras que el bloqueo de los receptores de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA, receptor ionotrópico de glutamato) previene los efectos a largo plazo de la EETcd, independientemente de la dirección (Nitsche et al, 2003a).

Ardolino y cols. (2005), estudiaron los efectos de la EETcd catodal en la actividad neural espontánea y en la respuesta motora evocada por estimulación del sistema nervioso central y periférico, y concluyeron que los efectos posteriores a la EETcd catodal tienen un mecanismo no sináptico de acción basado en los

cambios de la función de la membrana neural. Estos autores sugirieron un número de mecanismos para los efectos incluyendo los cambios locales en las concentraciones de iones, alteración de las proteínas transmembranales y cambios electrofisiológicos relacionados con el hidrógeno inducidos por la exposición de una corriente eléctrica constante. Nitsche y cols. (2005), investigaron los efectos a corto y largo plazo de la EETcd anodal y catodal en la corteza motora al medir los cambios producidos por tal estimulación en los parámetros de EMaT, incluyendo la inhibición intracortical y la facilitación así como las interacciones de onda indirecta (onda I). Las ondas I de la corteza motora son ondas corticoespinales que siguen al primer impulso corticoespinal que se encuentran probablemente bajo el control de los circuitos neuronales intracorticales (Nitsche et al, 2005), los cuales están incrementados después de más de 10 estímulos en el nivel supraumbral de la EMaT (Di Lazzaro V et al, 2002).

Durante la estimulación, la EETcd catodal reduce la facilitación intracortical. Una estimulación posterior de EETcd anodal incrementa la facilitación y reduce la inhibición, mientras que lo inverso aplica para la estimulación de EETcd catodal. Los efectos de la inhibición cortical sugieren que la EETcd modula la excitabilidad tanto de las interneuronas inhibitorias como de las excitadoras. Además, la estimulación anodal tiene un efecto significativo positivo en la facilitación de la onda I. Las ondas I son moduladas por fármacos GABAérgicos y la ketamina, un antagonista de los receptores de NMDA, pero no por los bloqueadores de los canales de iones (Ghaly et al, 2001; Ziemann U et al, 1998), por lo tanto implica los efectos en las vías sinápticas inhibitorias en el mecanismo de acción de la estimulación anodal.

Los efectos producidos por la EETcd tiene un número de características distintivas de la inducción de los procesos neuroplásticos sinápticos incluyendo la duración de los efectos dependientes de la intensidad de la estimulación, su origen intracortical y su aparente dependencia de la actividad de los receptores NMDA (Paulus W, 2004). En resumen, el mecanismo de acción de la EETcd no es

completamente claro, pero parece involucrar la combinación de efectos hiperpolarizantes y despolarizantes de los axones de las neuronas así como alteraciones en la función sináptica.

Seguridad

El uso de la EETcd en protocolos hasta la fecha no ha resultado en efectos adversos significativos, aparte de una cefalea leve o la sensación de comezón debajo de los electrodos (Fregni et al, 2005, 2006a). La EETcd no causa efectos de calentamiento bajo los electrodos y no eleva los niveles de enolasa específica de neuronas (Nitsche & Paulus, 2001; Liebetanz D et al, 2009), un marcador sensible de daño neuronal, tampoco induce edema cerebral o alteraciones de la barrera hemato-encefálica o del tejido cerebral que puedan ser detectables por imagen de resonancia magnética (IRM) (Nitsche et al, 2004b). Además, no han sido notados efectos adversos cognitivos posterior a los protocolos de tratamiento efectivos en disminuir la depresión (Fregni F et al, 2006 a,b,c).

Efectos de la EETcd sobre la corteza cerebral humana

Efectos en la corteza motora

Entre la gran variedad de funciones cerebrales que han sido moduladas por esta terapia, un número de estudios han explorado su efecto en la corteza motora. Lang et al. (2004), evaluó los potenciales motores evocados (PEM) ipsilaterales y contralaterales posterior a la estimulación anodal y catodal de la corteza motora primaria izquierda (M1) y encontró un incremento de la respuesta del hemisferio estimulado seguido de la EETcd anodal y una disminución seguido de la EETcd catodal. Además mostró que la inhibición transcallosal de la M1 derecha fue acortada después de la EETcd catodal y prolongada después de la EETcd anodal. Los autores sugieren que los efectos de la EETcd están limitados al hemisferio estimulado, incluyendo las interneuronas inhibitorias que median la inhibición transcallosal desde el hemisferio contralateral. Quartarone A et al. (2007), reportó

que durante la imaginación motora, los PEM medidos con EMaT se redujeron posterior a la EETcd catodal mientras que no hubo efectos seguidos de la estimulación anodal. Los efectos posteriores de la EETcd en la excitabilidad de la corteza motora también han sido reportados estar ausentes en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica esporádica (Quartarone A et al, 2007).

Existen también otras implicaciones funcionales en la estimulación cortical motora. Por ejemplo, en relación a la polaridad, la EETcd ha mostrado reducir la influencia del entrenamiento en la dirección del cambio de mano inducida a través de EMaT cuando ésta se aplica durante el entrenamiento (Rosenkranz K et al, 2000). Además, se ha demostrado que la función motora de la mano dominante puede ser mejorada por la estimulación anodal a la M1 no dominante (Boggio PS et al, 2006a). Cuando se realiza la medición del nivel de oxígeno sanguíneo dependiente en una IRM, la estimulación catodal sobre la corteza sensorimotora ha demostrado disminución significativa en la activación, mientras que la estimulación anodal resulta en un incremento no significativo (Baudewig J et al, 2001). La EETcd puede tener efectos en la corteza que son remotos desde sitio de la localización de electrodo. Por ejemplo, la tomografía por emisión de positrones (PET) ha sido utilizada para medir el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) en reposo durante los movimientos de los dedos durante los 10 minutos en placebo, en EETcd anodal y catodal sobre las aéreas motoras primarias de la mano y la corteza frontal derecha, encontrándose un incremento relativo en la activación de la M1 izquierda, polar frontal derecha, corteza sensorimotora primaria y las regiones cerebrales posteriores, independientemente de la polaridad en las condiciones sin placebo (Lang et al, 2005). Además, la estimulación anodal incrementa el FSCr relativo a la condición catodal en muchas áreas corticales y subcorticales. Esto sugiere que la EETcd tiene la capacidad de inducir cambios a través de las redes neurales aun sin producir el disparo directo de las neuronas de proyección.

Efectos en la corteza visual

Los efectos de la EETcd han sido explorados en un rango de paradigmas visuales. Primero, consistentemente con los efectos de la excitabilidad de la corteza motora y los umbrales estacionarios y de movimiento de los fosfenos inducidos por la EMaT, se ha observado que se encuentran incrementados por la EETcd catodal y reducidos por la EETcd anodal aplicado sobre la corteza occipital (Antal A et al, 2003 a,b,c). Otros paradigmas visuales también han sido utilizados para estudiar los efectos de la EETcd. Tanto las sensibilidades de contraste dinámicas y estáticas se encuentran reducidas por la EETcd catodal (Antal A et al, 2003a) y el pico N70 de los potenciales evocados visuales (PEV) está incrementado por la estimulación anodal y disminuido por estimulación catodal (Antal A et al, 2004a). Accornero et al. (2007), encontró un efecto diferente en el pico P100 de los PEV: disminución de la amplitud con estimulación anodal e incremento con la catodal. En otro estudio que mide el pico N70 de los PEV encontró que la estimulación catodal disminuye significativamente mientras que la estimulación anodal incrementa de forma discreta (no significativamente) las frecuencias de poder beta y gamma normalizadas (Antal A et al, 2004b), sugiriendo un papel posible de la EETcd en influenciar los procesos cognitivos de orden superior ligados a las frecuencias gamma (Herrmann CS et al, 2004). Finalmente, en relación a las áreas extraestriadas, la estimulación catodal sobre V5 ha mostrado mejorar el seguimiento visual (Antal A, et al 2004 c,d).

Efectos en la corteza somatosensorial

De forma similar a los efectos reportados de la EETcd sobre la cortezas motora y visual, un pequeño número de estudios en la corteza somatosensorial han encontrado efectos bimodales de la EETcd catodal y anodal con implicaciones funcionales potenciales. La EETcd anodal de la corteza somatosensorial ha mostrado un incremento de los potenciales somatosensoriales resultado de la estimulación del nervio mediano derecho (Matsunaga K et al, 2004), mientras que la estimulación catodal se ha encontrado que reduce la amplitud –pero no los

componentes de alta frecuencia de los potenciales evocados sensoriales—seguidos de la estimulación del nervio mediano (Dieckhöfer A et al, 2006).

Efectos en la cognición y el ánimo

Un número limitado de estudios que han evaluado los efectos de la EETcd en el funcionamiento cognitivo, sugieren el potencial de la técnica para favorecer y alterar el desempeño. Muchos de sus estudios han estudiado las regiones prefrontales, las cuales han sido de interés debido al involucro bien conocido en la disfunción de esta regiones en los padecimientos psiquiátricos tales como la depresión y la esquizofrenia (Drevets W et al, 2000; Fitzgerald PB et al, 2006b; Reid PD et al, 2002; Shamay-Tsoory SG et al, 2007). Por ejemplo, de clasificación implícita probabilística del aprendizaje es facilitada por la EETcd anodal de la corteza prefrontal izquierda (Kincses TZ, 2004), así como la memoria de trabajo durante una prueba de memoria de trabajo con letra secuenciales (Fregni F et al, 2005) y una prueba de tres regresiones en pacientes con enfermedad Parkinson (Boggio PS et al, 2006b).

Otros efectos cognitivos en la corteza prefrontal han sido recientemente mostrados donde la EETcd anodal tanto del lado derecho como izquierdo de la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) con el cátodo sobre la CPF DL contralateral disminuye el riesgo de tener un comportamiento durante decisiones ambiguas (Fecteau S et al, 2007). Sin embargo, con la EETcd bifrontal intermitente se ha encontrado que altera el tiempo de reacción en una prueba de memoria de trabajo, independientemente de la polaridad (Marshall L et al 2005). Otros estudios han explorado los efectos cognitivos de la EETcd sobre el sueño. Por ejemplo, cuando es aplicado bilateralmente sobre las áreas frontales durante el sueño de ondas lentas, la EETcd incrementa significativamente la retención de palabras pareadas (Marshall L et al, 2004). En el mismo experimento, la EETcd anodal bifrontal mejora el estado de ánimo, independientemente de si fue aplicado durante el estado despierto o dormido, y también ha mostrado el incremento de la actividad de baja frecuencia electroencefalográfica (debajo de 3Hz). Fertoni A et

al, 2009, ha demostrado que la EETcd anodal de la DLPFC izquierda mejora el desempeño de nombramientos, la velocidad de reacción verbal después de la estimulación, mientras que la estimulación catodal no tiene efectos.

Efectos terapéuticos de la EETcd

La excitabilidad cortical anormal está implicada en un amplio rango de alteraciones neuropsiquiátricas, incluyendo la epilepsia, depresión y la esquizofrenia (Fitzgerald PB et al, 2006b; Reid PD et al, 2002) y estudios preliminares de EETcd han investigado la aplicación de la técnica en varias de estas condiciones. El cegado exitoso y los tratamientos placebo han mostrado ser factibles, por lo tanto mejoran los protocolos de estudio para los ensayos clínicos (Gandiga PC et al, 2006). Dado que la EETcd típicamente sólo induce una sensación de hormigueo bajo los electrodos por los primeros 30 a 60 segundos de su aplicación y luego rápidamente desaparece, el tratamiento placebo puede ser provisto apagando rápidamente la corriente después de 30 segundos de estimulación activa (Gandiga PC et al, 2006).

Las aplicaciones terapéuticas iniciales de la EETcd se han enfocado en enfermedades neurológicas. Muchos de sus estudios han sido solamente exploratorias y los efectos positivos están a la espera de una replicación. Dentro de ellas se encuentran la Enfermedad de Parkinson (Fregni F et al, 2006d), la enfermedad vascular cerebral (Fregni F et al, 2005), el dolor central (Fregni F et al, 2006a; Mori F et al 2009), fibromialgia (Fregni F et al, 2006e), depresión mayor (Fregni F et al, 2006b,c), Enfermedad de Alzheimer (Boggio PS et al, 2008), y epilepsia (Fregni F et al, 2006f). En este protocolo nos enfocaremos exclusivamente a la aplicación epilepsia.

La EETcd en epilepsia

Previamente se ha comentado el efecto que la estimulación eléctrica o magnética tiene sobre la actividad epiléptica cortical y subcortical (Löscher W, 2009). La polarización de corriente directa es un medio alternativo para modificar la excitabilidad cerebral de manera no invasiva, y sus efectos en la excitabilidad cortical parece ser similares a aquellos inducidos por la EMaT (Nitsche MA et al, 2003b,c, 2004a; Maeda F et al, 2000; Gangitano M et al 2002). Además, estudios en animales han mostrado que la estimulación de corriente directa puede inducir una supresión local de la actividad epileptiforme (Lian J et al, 2003; Bikson M et al, 2001; Ghain RS et al, 2000). Un número de estudios utilizando polarización de corriente directa en humanos sugiere que esta técnica es segura (Iyer MB et al, 2005; Nitsche MA, 2001,2003c). La polarización con corriente directa de la corteza cerebral estimulada a través de una corriente eléctrica constante débil de forma no invasiva y no dolorosa es capaz de inducir cambios focales en la excitabilidad cortical –incrementando o disminuyendo dependiendo de la polaridad del electrodo– que está más allá del periodo de estimulación, tal como ha sido descrito previamente en diferentes áreas corticales (Fregni F et al, 2006 a-f).

Fregni F et al, 2006f, realizó el primer estudio exploratorio del efecto de esta terapia en 19 pacientes con displasia cortical y epilepsia refractaria. Los pacientes fueron sometidos una sesión de EETcd catodal continua (20 min, 1mA) sobre el área epileptogénica. El número de descargas de epilépticas en el electroencefalograma y el número de crisis fueron medidas en el estado basal, inmediatamente después, a los 15 y 30 días después del tratamiento activo o placebo, demostrando una reducción significativa en el número de descargas epiléptiformes (64.3%) y una tendencia de disminución en la frecuencia de las crisis epilépticas (CE) en el grupo del tratamiento activo. Este estudio además demostró que la EETcd catodal no induce crisis y que es bien tolerado por los pacientes con epilepsia refractaria. Sin embargo varias deficiencias metodológicas son reportadas por los autores y nuevas interrogantes surgen de estos hallazgos,

como el número de pacientes, la posición de los electrodos, la intensidad de corriente, la duración de la terapia, el número de sesiones necesarias para realizar un cambio clínicamente significativo, etc.

En el presente estudio, se pretende modificar el tiempo de la terapia de EETcd catodal a 30 y 60 minutos comparados con placebo y mejorar la focalidad de la estimulación al reducir al máximo el electrodo de estimulación. En nuestra experiencia de dos casos de encefalitis de Rasmussen, la modificación de estas variables tiene un impacto significativo clínico en la reducción de las CE cuando se modifica el número de sesiones, el tiempo de estimulación y el arreglo del tamaño de los electrodos (San-Juan D et al, 2011).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia del tratamiento con EETcd en la reducción del número de CE de pacientes con epilepsia multifocal resistente a fármacos antiepilépticos?

¿Cuáles son los efectos adversos y nivel de seguridad de la terapia con EETcd en pacientes con epilepsia multifocal resistente a fármacos antiepilépticos?

HIPÓTESIS

El tratamiento con EETcd es eficaz en reducir $\geq 50\%$ del número de crisis epilépticas en pacientes con epilepsia multifocal resistente a fármacos antiepilépticos.

La terapia con EETcd es segura con mínimos efectos adversos que no ponen en riesgo la integridad física del paciente con epilepsia multifocal resistente a fármacos antiepilépticos.

OBJETIVOS

- Determinar la eficacia del tratamiento con EETCcd en la reducción del número de CE de pacientes con epilepsia multifocal resistente a fármacos antiepilépticos.
- Establecer la seguridad y efectos adversos de la terapia con EETcd en pacientes con epilepsia multifocal resistente fármacos antiepilépticos.

JUSTIFICACIÓN

Del 30 al 40% de los pacientes con epilepsia no logra un adecuado control con los fármacos antiepilépticos actualmente disponibles. Estos pacientes generalmente cursan con una epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico y constituyen el principal grupo de pacientes que se encuentran en los centros de tercer nivel para el manejo de la epilepsia. La cirugía de epilepsia constituye una opción efectiva en el control de la epilepsia, reducción de costos asociados al tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes que son sometidos a la cirugía de epilepsia con fines curativos. Sin embargo, un número significativo de pacientes a pesar de la adecuada evaluación médica y quirúrgica no son candidatos a un procedimiento quirúrgico curativo y las opciones paliativas quirúrgica son cuestionables en cuanto a su eficacia.

Actualmente existe un interés creciente por el desarrollo de terapias no invasivas, seguras y de bajo costo que puedan ofrecer una medida paliativa para el control de la epilepsia en este tipo de pacientes resistentes a los fármacos antiepilépticos y no candidatos a procedimientos quirúrgicos curativos. El ENV constituye una opción de tratamiento adyuvante para el control de las crisis parciales en sujetos de 12 años o más, con un control de la epilepsia paliativo. Sin embargo, este procedimiento tiene efectos adversos relacionados con las estructuras nerviosas periféricas, cardiovasculares, gastrointestinales y

respiratorias, y no está exenta de las complicaciones quirúrgicas durante su colocación y manejo. Además, es un dispositivo médico de alto costo, poco accesible a la población mexicana y que demanda un conocimiento especializado para su colocación y seguimiento.

La terapia con EETcd ha probado ser una opción segura, rentable, barata y fácil de realizar en pacientes con epilepsia intratable, sin embargo, la significancia clínica no ha sido alcanzada en el estudio previo, esto debido a múltiples limitaciones metodológicas, que se pretenden controlar en este estudio para demostrar o desechar esta opción de tratamiento alternativo paliativo para pacientes con epilepsia intratable a fármacos antiepilépticos.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Es un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.

Población y muestra

Se revisaron los reportes escritos consecutivos de electroencefalograma (EEG), videoelectroencefalograma (videoEEG) o polisomnografía (PSG) de pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNN MVS) realizados en el Departamento de Neurofisiología Clínica de mayo del 2008 a mayo del 2010 y se seleccionaron aquellos con actividad epiléptica multifocal. Se realizaron llamadas telefónicas a estos pacientes y se citó a los candidatos para una entrevista personal. Los que reunían los criterios de inclusión para este estudio y firmaron el consentimiento informado fueron aleatorizados de forma simple mediante una tómbola para recibir un tratamiento, quedando distribuidos en tres grupos: dos grupos activos de tratamiento, uno durante 30 minutos y otro durante 60 minutos de duración y un grupo para placebo por 30 minutos.

Criterios de inclusión:

- Cualquier género
- Edad ≥ 15 años y ≤ 65 años
- Epilepsia refractaria, caracterizada por la ocurrencia de ≥ 2 crisis epilépticas por mes a pesar del uso de ≥ 2 fármacos antiepilépticos (FAEs) en adecuadas dosis durante los últimos 3 meses
- Adecuado cumplimiento con el tratamiento antiepiléptico establecido durante los 3 meses anteriores a la inclusión
- Epilepsia multifocal definida como más de dos regiones lobares diferentes afectadas con actividad epiléptica clínica y/o electroencefalográfica

Criterios de exclusión:

- Pacientes con pseudocrisis
- Pacientes con craniectomía previa
- Infección activa local del cráneo
- No firmar del consentimiento informado
- Pacientes con epilepsia idiopática generalizada o focal idiopática
- Pacientes con estado de estupor o coma
- Pacientes en lactancia o en embarazo
- Paciente con enfermedades crónico-degenerativas del sistema nervioso
- Paciente con condiciones médicas crónicas agudizadas o agudas
- Edad menor a < 15 ó > 65 años
- Pacientes con cirugía de epilepsia previa

Definiciones

Epilepsia médicamente intratable generalizada o epilepsia multifocal criptogénica o sintomática: aquella que no responde al menos a dos o más FAEs administrados previamente durante al menos tres meses y que tiene una frecuencia de al menos dos o más CE de cualquier tipo por mes, cuya etiología no sea idiopática y que la actividad epiléptica electroencefalográfica demuestre la afección de dos o más zonas cerebrales lobares distintas.

Los datos socio-demográficos de los pacientes se recabaron del expediente clínico o por cuestionario directo (edad, género, frecuencia basal de las crisis epilépticas, tipo de crisis, etiología del epilepsia [sintomática o criptogénica], número y tipo de FAEs), se documentaron los hallazgos de neuroimagen (cortical, subcortical o ambos).

Las CE fueron clasificadas de acuerdo a la Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas del 2006, establecida por la Liga Internacional en Contra de la Epilepsia. Con esta información se realizó en cada paciente un diagnóstico basado en la Clasificación de la Epilepsia y los Síndromes Epilépticos de 1989, ILAE (*International League Against Epilepsy*).

La valoración médica incluyó las evaluaciones neurológicas, análisis de los electroencefalogramas disponibles y de las imágenes de resonancia magnética en secuencias convencionales disponibles.

Las variables de desenlace incluyeron el conteo de la frecuencia de crisis mensuales, que fueron evaluadas en los primeros 30 y 60 días post-tratamiento del calendario de CE de cada uno de los pacientes. Los pacientes llevaron el conteo de sus CE en un diario durante su seguimiento. Durante este periodo los pacientes no debían modificar su tratamiento antiepiléptico documentado al ingreso del estudio.

Se documentaron al inicio y en el seguimiento todos los efectos adversos relacionados con la terapia, incluyendo la evaluación directa de aparición de CE durante el tratamiento, incremento de la frecuencia de las mismas, desarrollo de estado epiléptico, hospitalizaciones, dolor y comezón en el sitio de aplicación de la terapia.

Procedimientos

Electroencefalogramas

A todos los pacientes enrolados se le realizó un EEG basal de 30 minutos de duración, en el Departamento de Neurofisiología Clínica, con la finalidad de documentar la presencia de actividad epiléptica y determinar el área que en ese momento tuviera la mayor actividad epiléptica, y de acuerdo al sitio que mostró la mayor actividad epiléptica en términos de amplitud, se aplicó el estímulo sobre esa zona. La realización del EEG, se ajustó a las normas internacionales de la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica y se utilizó el sistema 10/20 para su realización. Este estudio se repitió inmediatamente después de finalizar la terapia, así como al mes y a los dos meses de seguimiento.

Estimulación eléctrica transcraneal catodal con corriente directa

La terapia se aplicó a través del equipo Nicolet, Endeavor CR (VIASYS Healthcare, USA), aprobado para su uso médico en nuestro país, utilizando el modo de estimulación eléctrica de baja amplitud empleado para la estimulación nerviosa directa. El tipo de salida fue corriente directa. El límite máximo de salida de seguridad se ajustó a 5 mA. La intensidad del estímulo aplicado en la EETcd fue de 2mA.

El tiempo de la terapia se aleatorizó en 30 ó 60 minutos o placebo de 30 minutos. El modo de estimulación fue continuo con 3Hz de frecuencia. La aplicación del montaje dependió de los hallazgos de EEG inmediatamente antes de aplicar la terapia utilizando la nomenclatura del Sistema Internacional 10/20 ajustados de acuerdo a un estudio previo (Fregni F et al, 2006f). Se colocó el electrodo activo (cátodo) en el sitio de máxima expresión epiléptica como ha sido descrito, y el ánodo en la región supraorbitaria ipsilateral en la mayoría de los casos (excepto en dos, Tabla 1), con la finalidad de focalizar al máximo la corriente otorgada a dicho sitio.

El electrodo del cátodo (-), se realizó a través de agujas desechables (VIASYS Healthcare, USA) de 12 mm de longitud y 0.5 mm de diámetro (0.000015 m²) con una densidad de corriente de 132 A/m² y una densidad de carga de superficie de 475,200 C/m². Previo a su aplicación se limpió la piel cabelluda del área seleccionada y luego se fijó con tela adhesiva. El electrodo del ánodo (+), se aplicó a través de electrodos de copa convencionales (Grass Technologies[®], USA) con un orificio de 2 mm en el centro y una superficie de registro de cloruro de plata/plata, de uso rutinario en los estudios de electroencefalografía. La piel donde se aplicó este electrodo se limpió con pasta abrasiva Nuprep[®] y se aplicó pasta conductiva para EEG Ten 20[®] en la superficie del electrodo en contacto con la piel para disminuir las impedancias, y finalmente se fijó con tela adhesiva.

Durante y posterior a la aplicación de la terapia, el paciente fue interrogado para describir efectos adversos relacionados con administración de la misma.

Placebo

El grupo de pacientes seleccionados para recibir placebo, recibieron los procedimientos descritos, con la excepción de que la máquina dejará de producir el estímulo eléctrico a los 30 segundos de iniciado el estímulo, con la finalidad de que el paciente pueda percibir de manera inicial el estímulo eléctrico.

Seguimiento

Los pacientes fueron evaluados clínicamente a través de la Clínica de Epilepsia y el Departamento de Neurofisiología Clínica, durante la administración de la terapia e inmediatamente después (30 minutos), así como al mes y dos meses. No se realizó ningún cambio de los FAEs en este periodo de tiempo. Durante estas visitas, se realizó el conteo de las crisis epilépticas que habían presentado durante el mes previo a través de un calendario de CE, la realización de un estudio electroencefalográfico de 30 minutos y un interrogatorio dirigido para determinar los efectos adversos de la terapia a largo plazo.

Métodos estadísticos

Se utilizará a estadística descriptiva, para las variables socio-demográficas y las relacionadas con la epilepsia, tales como frecuencia de CE, número de antiepilépticos, etiología, edad, género, efectos adversos y hallazgos de neuroimagen. Se empleará la Prueba exacta de Fisher en variables categóricas y la prueba de F para ANOVA en variables continuas.

Los efectos de la EETcd serán analizados por comparar la frecuencia de las CE en el estado basal y post-tratamiento. Los análisis serán realizados con el software estadístico SAS 2002. Se utilizará el análisis de varianza de dos vías (ANOVA) con medidas repetidas en el tiempo. Para este modelo, se utilizarán dos factores (Grupo, factor entre-sujetos, y el Tiempo de evaluación, factor dentro-pacientes). Por lo tanto, será calculado el principal efecto del Grupo y Tiempo, y la interacción del Grupo x Tiempo. Los datos serán reportados utilizando promedios e intervalos de confianza de 95% (IC 95%) o desviación estándar (DE). La significancia estadística de los pruebas será con un valor de $p \leq 0.05$.

Otras Instituciones Participantes

Este estudio contó con la asesoría científica de Felipe Fregni MD, PhD, MMSc, MPH, quien es el Director de *Clinical Trials Network at the Center for Noninvasive Brain Stimulation* del *Beth Israel Deaconess Medical Center*, ubicado en 330 Brookline Ave KIRSTEIN Building KS 158 Boston, MA 02215. USA. TEL: 1-617-667-0203 • FAX: 1-617-975-5322.

También participó Sydney S. Cash MD, PhD, Director del *Cortical Physiology Laboratory* en el *Massachusetts General Hospital, Harvard University*, ubicado en 55 Fruit Street, Boston, MA 02114.

El análisis estadístico fue realizado por Rodolfo Ramírez Valverde, Ph.D, del Posgrado en Producción Animal del Departamento de Zootecnia de la Universidad Autónoma Chapingo, ubicada en el Km 38.5 Carretera México- Texcoco, CP 56230, Texcoco, Estado de México. TEL + 52 595 9521621 y + 52 595 9521500 ext. 5109.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto fue sometido y aprobado por el Comité de Bioética institucional por considerarse un ensayo clínico intervencionista. Todos los pacientes o sus familiares responsables o tutor legal firmaron un consentimiento informado para incluirse en el estudio. Este tratamiento ha demostrado ser seguro, únicamente presentándose como efecto adverso la sensación de hormigueo en el sitio de aplicación de la terapia. Todas las agujas utilizadas de estimulación este proyecto fueron desechables. Este proyecto podría haber incluido población vulnerable, que sería evaluada a través de psicología para determinar el nivel de vulnerabilidad y llevarse a cabo solamente con la firma del consentimiento del tutor o responsable legal del paciente.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

Este estudio no contó con financiamiento externo. Los pacientes considerados a participar pagaron el costo de acuerdo a su clave de asignación del instituto de lo siguiente:

1. Consultas médicas y procedimientos diagnósticos solicitados mediante Consulta Externa.
2. Estudios de imagen de resonancia magnética (IRM) y/o topografía axial computarizada (TAC) de encéfalo requeridos para su diagnóstico, clasificación y protocolo de radiocirugía adecuados.

Los pacientes considerados a participar estuvieron exentos del pago de lo siguiente:

1. Consultas médicas de Clínica de Epilepsia relacionadas con el proyecto de investigación.
2. Terapia de EETcd catodal.
3. EEG realizados antes e inmediatamente después del tratamiento con EETcd catodal, a los 30 y 60 días.

RESULTADOS

Se revisaron inicialmente 6,816 reportes escritos de EEG, videoEEG y PSG de pacientes del INNN de mayo del 2008 a mayo del 2010, de los cuales se seleccionaron un total de 130 pacientes con actividad epiléptica multifocal (Figura 1). Se realizaron llamadas telefónicas en todos los casos, excluyéndose 103 pacientes, de los cuales 26 tenían neurocirugía previa, como lobectomía, hemisferectomía, estimulador vagal, callosotomía, exéresis tumoral o de lesión vascular, y colocación de sistema de derivación ventrículo-peritoneal; 22 pacientes se excluyeron por estar en control de crisis epilépticas (< 2 crisis mensuales), 7 por estar en estado vegetativo o finados. Otros 19 con tuvieron criterios meritorios de exclusión para el estudio, como epilepsia mioclónica progresiva, epilepsia idiopática generalizada, tumor cerebral, menores de 15 años o mayores de 65 años, mal apego farmacológico o cambio de posología < 1 mes, presencia de

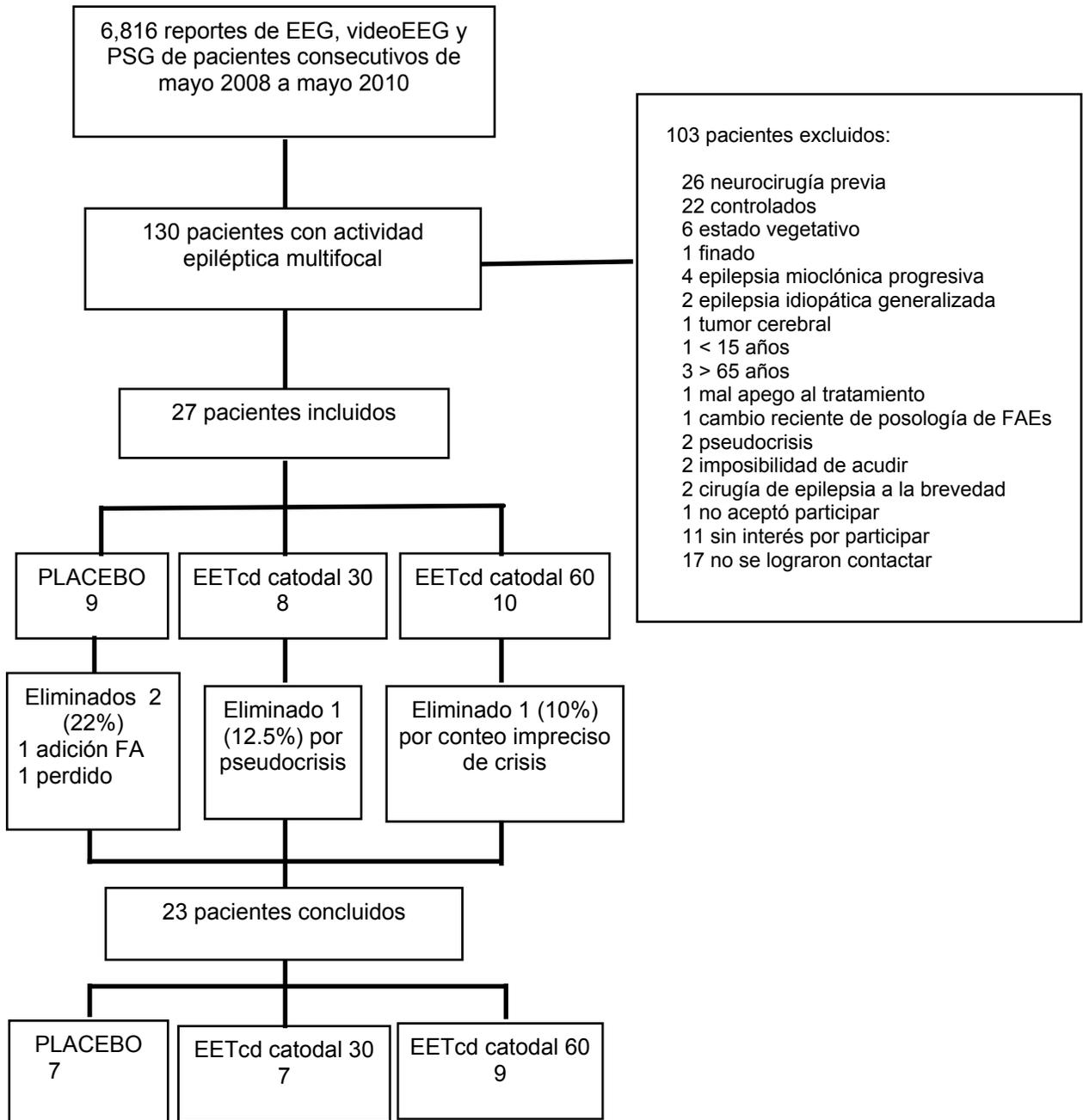


Figura 1. Flujograma de pacientes incluidos, excluidos, eliminados y concluidos en el estudio
 EETcd: Estimulación Transcranial de Corriente Directa

pseudocrisis, imposibilidad para acudir a las citas necesarias o tener programación próxima para cirugía de epilepsia. Sólo un paciente se negó a participar en el estudio. En 11 casos se contactó al paciente o a sus familiares pero no fue posible agendar una entrevista personal, y en 17 pacientes no se pudo establecer comunicación telefónica.

Veintisiete pacientes fueron incluidos en el estudio, los cuales cumplieron con criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la institución. Los 27 participantes se asignaron de forma aleatoria a uno de los tres grupos establecidos: placebo (P), estimulación por 30 minutos (E30) y 60 minutos (E60), quedando distribuidos 9 pacientes para P, 8 para E30 y 10 para E60. Sin embargo, se eliminaron 4 pacientes durante el seguimiento: dos para el grupo P, uno por adición de fármaco antiepiléptico durante el primer mes del estudio y otro por falta de seguimiento, uno en el grupo E30 por presencia de pseudocrisis y uno en el grupo E60 por conteo impreciso de crisis. De tal manera, 23 pacientes concluyeron el estudio y fueron analizados (Figura 1).

Los datos demográficos de los pacientes se muestran en las Tablas 1 y 2. No se encontraron diferencias significativas de los datos basales entre los grupos (Tabla 2). La edad promedio fue de 30.6 ± 9.2 años con rango de 16 a 54 años de edad y 60.9% fueron mujeres. Quince pacientes (65%) tuvieron epilepsia sintomática, cuyas causas más frecuentes fueron hipoxia neonatal y encefalitis viral; el resto de los casos correspondieron a epilepsia criptogénica.

El tipo de crisis más frecuente fue parcial compleja (69%) seguida de tónico-clónica generalizada (61%) tanto primaria como secundariamente generalizada y parcial simple en 47%. No obstante, algunos pacientes presentaron crisis generalizadas tónicas, mioclónicas, atónicas y ausencias atípicas, más frecuentemente observadas en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (6/23).

Tabla 1. Características individuales basales, modo, sitio de estímulo y efectos adversos

Caso	Edad	Sexo	Diagnóstico	Tipo de crisis	Neuroimagen		Estímulo		Efectos adversos
					Tipo	Hallazgos	Modo	Sitio	
1	32	H	ES NCC SA calcificada	CPSp - CPC	IRM	NCC SA calcificada P D	30	F4-SO	Molestia transitoria local inicial
2	32	M	ES hipoxia perinatal	CPC - TCG	TAC	Normal	30	T3-SO	
3	43	H	ES hipoxia perinatal	TG y TCG	IRM	Normal	30	T4-SO	Molestia transitoria local inicial
4	26	M	EC del lóbulo temporal	CPSp - CPC - TG y TCG	IRM	EMT bilateral I > D	30	T3-SO	Molestia transitoria local inicial
5	28	M	EC del lóbulo temporal	CPSa y p - CPC	IRM	EMT D	30	T4-SO	
6	37	M	EC del lóbulo frontal	CPSp - CPC - TCG	IRM	EMT D, atrofia	30	Fp1-F3	
7	39	M	ES lóbulo temporal derecho (EMT)	CPSp - CPC - TCG	IRM	EMT D	30	T4-SO	
8	30	M	ES NCC SA calcificada	CPSa y p - CPC	IRM	NCC SA calcificada múltiple	60	Cz-SOd	
9	27	H	SLG criptogénico	M,TG, TCG y AA	IRM	Atrofia	60	Cz-SOi	M post-estimulación
10	54	M	ES hipoxia perinatal	TG y TCG	TAC	Atrofia	60	T4-SO	TG post-estimulación
11	16	H	SLG sintomático (displasia cortical)	TG, At, AA	IRM	Displasia T D + PO I	60	T3-T5	TG post-estimulación, > DA, menos crisis nocturnas
12	29	M	EC del lóbulo frontal	CPSp - CPC - TCG	IRM	Atrofia	60	F3-SO	
13	19	H	SLG sintomático (paquigiria)	M,TG, TCG y AA	IRM	Paquigiria bifrontal y atrofia	60	F4-SO	
14	34	H	EC multifocal	CPC + CPSm v - TCG	TAC	Normal	60	Cz-SOi	
15	28	M	ES encefalitis viral herpética	CPSp - CPC - Motor v/j - CG	IRM	Normal	60	C4-SOd	Molestia transitoria local inicial, menor irritabilidad
16	34	M	EC del lóbulo frontal	CPC - TCG	IRM	Normal	60	F4-SO	Molestia transitoria local inicial, menor irritabilidad y agresividad
17	28	M	ES del lóbulo temporal (EMT)	CPSp - CPC - Motor izquierdo	IRM	EMT bilateral I > D	P	Cz-SOi	
18	22	H	SLG criptogénico	TG y TCG	TAC	Normal	P	T3-SO	TG post-estimulación, menor agresividad
19	39	H	ES hipoxia perinatal	CPC - TCG	IRM	EMT D	P	T4-SO	Molestia transitoria local inicial, irritabilidad
20	17	H	ES encefalitis por virus de parotiditis	CPSp - CPC - TG	IRM	Atrofia	P	F3-SO	
21	28	M	SLG sintomático neuroinfección	TG, TCG, AA	IRM	Probable displasia cortical T D	P	Cz-SOi	
22	19	M	SLG sintomático hipoxia neonatal	CPC - TG	IRM	Atrofia y colpocefalia	P	Cz-SOi	
23	43	M	ES encefalitis viral	CPC - TG	TAC	Atrofia	P	F4-SO	

ES epilepsia sintomática; EC epilepsia criptogénica; NCC neurocisticercosis; SA subaracnoidea; EMT esclerosis mesial temporal; SLG síndrome de Lenox-Gastaut; CPS crisis parcial simple (*p* psíquica, *a* autonómica, *m* motora); CPC crisis parcial compleja; TCG tónico-clónica generalizada; TG tónica generalizada; M mioclónica; AA ausencia atípica; At atónica; v/j versivo/jacksoniana; CG clónica generalizada; - que progresa a, secundariamente; IRM imagen de resonancia magnética; TAC tomografía axial computarizada; P parietal, T temporal, PO aprieto-occipital; D(d) derecho(a); I(i) izquierdo(a); SO supraorbitaria; DA *drop attack*.

Catorce pacientes (60.9%) estaban recibiendo tres FAEs, seis pacientes recibían dos FAEs y tres pacientes tenían cuatro FAEs. Éstos fueron principalmente valproato de magnesio, difenilhidantoína, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, levetiracetam, etosuximida, primidona, clobazam y clonazepam. Seis pacientes (26%) recibían además otros fármacos, como antidepressivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina o antipsicóticos.

Todos los pacientes tenían estudios de neuroimagen previa, la mayoría de ellos siendo IRM. Los hallazgos más frecuentes fueron disminución de volumen cerebral y EMT unilateral, seguido de imágenes normales, trastornos de la migración neuronal, NCC subaracnoidea calcificada y colpocefalia. El sitio y modo de estimulación se muestra en la Tabla 1.

Tabla 2. Características demográficas y epilépticas basales por grupos de pacientes

	P (N = 7)	E30 (N = 7)	E60 (N = 9)	Total (N = 23)	p
Edad					
Promedio ± DE [□]	28±9.9	33.8±6.1	30.1±10.8	30.6 ±9.2	
Rango	17-43	26-43	16-54	16-54	0.6805*
Género, n (%)					
Mujeres	4 (57.1)	5 (71.4)	5 (55.5)	14 (60.9)	
Hombres	3 (42.9)	2 (28.6)	4 (44.5)	9 (39.1)	0.8741**
Neuroimagen Anormal/Normal	6/1 (86%)	5/2 (71%)	6/3 (67%)	17/6 (74%)	0.8427**
Antiepilépticos					
2	2	1	3	6	
3	3	6	5	14	0.4954**
4	2	0	1	3	
Número basal de crisis epilépticas promedio mensuales	21.4	6.6	23.6	17.8	0.6430*

[□] Desviación estándar

* Prueba de F para ANOVA en variables continuas

** Prueba Exacta de Fisher en variables categóricas

Tabla 3. Cambio en el porcentaje de crisis epilépticas con la aplicación de EETcd* catodal por 30 y 60 minutos y placebo al primero y segundo meses después de la aplicación

Grupo	Paciente	Cambio al primer mes (%) ¹	Cambio al segundo mes (%) ²
30 minutos	1	-40.0	-40.0
	2	250.0	350.0
	3	0.0	-50.0
	4	83.3	191.7
	5	-28.6	-21.4
	6	60.0	-60.0
	7	-25.0	75.0
	Media	42.8	63.6
	DE [□]	102.7	155.3
60 minutos	1	66.7	-33.3
	2	26.3	5.3
	3	-36.4	-31.8
	4	-12.0	-71.3
	5	25.9	3.7
	6	-44.4	-44.4
	7	-90.3	-87.1
	8	66.7	0.0
	9	50.0	25.0
Media	5.8	-26.0	
DE	54.8	37.7	
Placebo	1	55.6	22.2
	2	33.3	33.3
	3	-41.7	-8.3
	4	-33.3	-66.7
	5	80.0	20.0
	6	0.0	8.0
	7	-35.0	-60.0
	Media	8.4	-7.3
DE	54.8	40.4	

¹ Diferencia entre crisis medidas un mes después y la inicial

² Diferencia entre crisis medidas dos mes después y la inicial

* Estimulación Eléctrica Transcraneal de corriente directa

□ Desviación estándar

No se observaron diferencias significativas en el efecto de la EETcd catodal en ninguno de los tres grupos en el seguimiento al primer y segundo mes. Los resultados del análisis utilizando un modelo ANOVA de dos factores (grupo y tiempo) con mediciones repetidas (en el tiempo), mostraron carencia de efectos de grupo (efecto entre-pacientes, $F = 0.64$; $df = 2, 20$; $p = 0.54$), del tiempo (efecto dentro-pacientes, $F = 0.98$; $df = 2, 40$; $p = 0.39$) o la interacción grupo x tiempo ($F = 1.38$; $df = 4, 40$; $p = 0.26$).

En la Tabla 3 se muestra el análisis del cambio porcentual promedio de la frecuencia de CE por grupos en el seguimiento al primer y segundo mes. En el grupo E30 hubo un incremento de +42.8% (IC 95%, -59.9% a 145.5%) al primer mes y de +63.6% (IC 95%, -91.7% a 217.9%). En el grupo E60 se observó incremento de +5.8% (IC 95%, -49% a 60.6%) al primer mes y disminución al segundo mes de -26% (IC 95%, -63.7% a 11.7%). En el grupo placebo se observó aumento de CE al primer mes de 8.4% (IC 95%, -46.4% a 63.2%) y disminución de -7.3% (IC 95%, -47.7 a 33.1) al segundo mes.

En general, la terapia fue bien tolerada. El sitio adverso más frecuente fue molestia transitoria local inicial con sensación de cosquilleo o corriente eléctrica pulsátil, observada en 26% (6/23) de los pacientes, tres en el grupo E30, dos en el de E60 y uno en placebo.

Se presentaron crisis en el periodo inmediato posterior a la terapia en tres pacientes del grupo E60 y uno en placebo. Cabe mencionar que estos tres pacientes tenían diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), dos en E60 y uno de placebo, en quienes la frecuencia de crisis mensuales era alta. Incluso uno de ellos (paciente 11 de la Tabla 1) presentó crisis tónicas al momento del EEG al mes y a los dos meses, y en él mismo se reportó menor frecuencia de crisis tónicas nocturnas así como disminución de *drop attacks*.

DISCUSIÓN

En este estudio clínico controlado de estimulación eléctrica catodal transcraneal con corriente directa en pacientes con epilepsia multifocal refractaria a tratamiento farmacológico, se comprobó que es una terapia segura, bien tolerada, sin embargo, no demostró cambios significativos en la frecuencia de crisis epilépticas ni a los 30 ni a los 60 días ($p = 0.26$).

La EETcd ha sido aplicada en diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos con resultados positivos, probando ser una terapia segura, accesible y efectiva. Con las modalidades catodal y anodal, aplicada sobre diversas áreas cerebrales según el efecto deseado (inhibición y excitación, respectivamente) en cada una de ellas, se han logrado efectos terapéuticos en pacientes con Enfermedad de Parkinson (Fregni F et al, 2006d), enfermedad vascular cerebral (Fregni F et al, 2005), dolor central (Fregni F et al, 2006a; Mori F et al 2009), fibromialgia (Fregni F et al, 2006e), depresión mayor (Fregni F et al, 2006b,c), Enfermedad de Alzheimer (Boggio PS et al, 2008), y epilepsia (Fregni F et al, 2006f)

La aplicación de EETcd en epilepsia ha ido en incremento en los últimos años. Existen varias publicaciones de estudios experimentales en animales sobre los efectos de la neuromodulación en epilepsia lesional, donde la EETcd catodal produce hiperpolarización y disminución de las descargas epilépticas en el área epileptogénica (Lian J et al, 2003; Bikson M et al, 2001; Ghain RS et al, 2000). Incluso se ha demostrado que la aplicación de esta terapia en agudo a ratones sometidos a estado epiléptico inducido con altas dosis de pentilinetetrazol (PTZ), disminuye la mortalidad, latencia y duración de crisis convulsivas subsiguientes a un segundo reto con PTZ en los grupos activos con EETcd catodal de 1 mA y 0.1mA respecto a placebo (Ekstein et al, 2010). En humanos se ha demostrado disminución de la actividad epileptiforme y tendencia a la disminución de CE en pacientes con epilepsia sintomática a malformaciones del desarrollo cortical tratados con EETcd catodal (Fregni F et al, 2006f).

Los tejidos que atraviesa la corriente eléctrica catodal para llegar a la corteza cerebral (piel cabelluda, músculo, hueso, meninges, líquido cefalorraquídeo) tienen diversas conductividades, de forma que el voltaje requerido se ajusta al miliamperaje establecido. Sin embargo, Moliadze et al (2010) reporta que con menor distancia interelectrodo (p.ej. electrodo de referencia en la frente) entra una menor proporción de corriente al cerebro mientras que la mayor parte hace puente (*bypass*) a lo largo de la piel de un electrodo a otro. En contraste, una referencia extracefálica contralateral provee de mayor corriente a través del cerebro. Además, una superficie mayor del electrodo de referencia –16 x 4 cm– disminuye la densidad de corriente local y los consiguientes cambios excitatorios esperados en este electrodo (ánodo) debido a su dispersión sobre un área mayor a cubrir.

Por otra parte, considerando que el diagnóstico de los pacientes reclutados es epilepsia multifocal, es difícil controlar el efecto que la EETcd catodal focal pueda tener en la frecuencia de crisis si existen más áreas o “focos” de actividad epiléptica en otra parte del mismo hemisferio cerebral y en el contralateral que no están expuestos a la corriente eléctrica. Considerando lo expuesto en el párrafo anterior, y con apoyo al modelo de Bikson M et al (2010), quizá una mejor forma de abarcar los posibles focos epilépticos en estos pacientes sería colocar un electrodo de esponja inmerso en solución salina de 4 x 4 cm en Cz como cátodo, y la referencia con un electrodo de las mismas características físicas pero de 16 x 4 cm colocado en sentido horizontal en la región submentoniana, con el fin de hacer pasar dicha corriente a través del cráneo cubriendo un área cerebral mayor y dejando de esta manera el ánodo alejado del tejido cerebral.

A pesar de que los cambios promedio en la frecuencia de CE mensuales son aparentemente importantes entre grupos y tiempos de medición, el análisis de varianza (ANOVA) demostró que ninguno de estos porcentajes es significativo, lo que implica alto valor para el error experimental, es decir, alta variabilidad (nótese

los altos valores en las desviaciones estándar) en las observaciones individuales dentro de los grupos y tiempos (Tabla 3). Para ejemplificar gráficamente lo anterior, en esta tabla se presenta el cambio individual en el número de crisis de los pacientes con la aplicación de estímulo por 60 minutos, al primer y segundo mes después de la aplicación (variabilidad similar ocurre con las observaciones dentro de los otros tratamientos). En este caso (E60), las crisis presentadas por los pacientes un mes después de la aplicación del tratamiento se redujo en cuatro de los nueve pacientes, mientras que en los cinco pacientes restantes las crisis aumentaron. Para el segundo mes después de la aplicación del tratamiento la situación fue similar, ya que cinco de los nueve pacientes presentaron reducción en el número de crisis, en tres aumentó y uno tuvo el mismo número de CE que las basales. Por tanto, no se tiene evidencia suficiente para detectar diferencias importantes estadísticamente que apoyen la decisión para recomendar y utilizar el tratamiento.

Considerando la gran variabilidad de los resultados obtenidos, podría considerarse la formulación de futuros protocolos que involucren pacientes con patología más homogénea, por ejemplo, epilepsia del lóbulo temporal. En estos pacientes podría ser más consistente y menos numerosa la frecuencia de CE reportadas, permitiendo realizar un análisis estadístico con menor rango de crisis reportadas mensualmente. Probablemente esto explique por qué la DE observada en todos los grupos fue tan alta, ya que los diagnósticos de los pacientes eran muy distintos. Por ejemplo, los pacientes con SLG pueden tener decenas de crisis tónicas mensuales, muchas ocasiones durante el sueño nocturno, por lo que pueden pasar desapercibidas por los cuidadores y no ser reportadas por el paciente. De forma que las crisis en estos pacientes pueden ser subestimadas, o bien, por el contrario, sobreestimadas por aproximaciones de conteo que reportan los cuidadores. Es por ello que en algunos de estos pacientes el conteo de CE fue exclusivamente de crisis generalizadas tónico-clónicas y/o de crisis tónicas diurnas constatables por los cuidadores, dando lugar a un potencial sesgo de conteo.

Otra limitación del estudio fue el tamaño de la muestra, ya que si bien el número de reportes revisados fue numeroso (6,816), la proporción de reportes entre otros diagnósticos electroencefalográficos y de pacientes con actividad epiléptica multifocal fue de aproximadamente 52 a 1. De los 130 pacientes candidatos, se excluyó el 79% después de aplicar los criterios de exclusión. De éstos, el antecedente neuroquirúrgico (26 pacientes) fue la principal causa de exclusión, de los cuales nueve de ellos tenían SLG. Podría nuevamente sugerirse la inclusión de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, ya que este tipo de epilepsia es más prevalente en nuestra población, lo cual asegura un mayor número de pacientes candidatos a reclutar.

En resumen, en este estudio clínico controlado de EETcd catodal en pacientes con epilepsia multifocal refractaria a tratamiento farmacológico mediante electrodo de aguja en el sitio activo (cátodo) con referencia cefálica ipsilateral con electrodo de copa, con 2 mA de intensidad y 3 Hz de frecuencia por 30 y 60 minutos, se observó que es una terapia segura y bien tolerada, pero no demostró cambios significativos en la frecuencia de CE a los 30 y 60 días. Se deberá tomar en cuenta la inclusión a protocolos similares de EETcd catodal continua en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que se beneficiarían con electrodo activo esfenoide de aguja ipsilateral y referencia mastoidea contralateral con electrodo de esponja inmerso en solución salina de 4 x 4 cm, teniendo así una población de pacientes más numerosa, menos heterogénea, con un número y conteo de crisis más estrecho y con una modalidad de estimulación focal y precisa a través del área epileptogénica demostrada previamente con EEG y apoyada con estudios de neuroimagen y funcionales. La intensidad del estímulo, duración y número de sesiones deberá valorarse en estudios ulteriores.

REFERENCIAS

1. Accornero N, Li Voti P, La Riccia M, Gregori B. Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Exp Brain Res* 2007;178(2):261-6.
2. Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W. Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004a;45(2):702-7.
3. Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W. Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp Brain Res* 2003a;150(3):375-8.
4. Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W. Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. *Neuropsychologia* 2003b;41(13):1802-7.
5. Antal A, Nitsche MA, Kruse W, Kincses TZ, Hoffmann KP, Paulus W. Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *J Cogn Neurosci* 2004c;16(4):521-7.
6. Antal A, Nitsche MA, Paulus W. Transcranial magnetic and direct current stimulation of the visual cortex. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003c;56:291-304.
7. Antal A, Varga ET, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W. Oscillatory brain activity and transcranial direct current stimulation in humans. *Neuroreport* 2004b;15(8):1307-10.

8. Antal A, Varga ET, Nitsche MA, Chadaide Z, Paulus W, Kovács G, Vidnyánszky Z. Direct current stimulation over MT+/V5 modulates motion aftereffect in humans. *Neuroreport* 2004d;15(16):2491-4.
9. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* 2005;568(Pt 2):653-63.
10. Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J. Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med* 2001;45(2):196-201.
11. Been G, Ngo TT, Miller SM, Fitzgerald PB. The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain Res Rev* 2007;56(2):346-61.
12. Bikson M, Datta A, Rahman A. Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: Role of "return" electrode's position and size. Editorial. *Clin Neurophysiol* 2010;121:1976-1978.
13. Bikson M, Lian J, Hahn PJ, et al. Suppression of epileptiform activity by high frequency sinusoidal fields in rat hippocampal slices. *J Physiol* 2001;531:181–191.
14. Bjornaes H, Engberg Stabell K, Heminghyt E, Roste GK, Bakke SJ. Resective surgery for intractable focal epilepsy in patients with low IQ: predictors for seizure control and outcome with respect to seizures and neuropsychological and psychosocial functioning. *Epilepsia* 2004;45:131-9.
15. Blume WT, Parrent AG. Assessment of patients with intractable epilepsy for surgery. *Adv Neurol* 2006;97:537-48.

16. Boggio PS, Castro LO, Savagim EA, Braite R, Cruz VC, Rocha RR, Rigonatti SP, Silva MT, Fregni F. Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neurosci Lett* 2006a;404(1-2):232-6.
17. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, Fregni F. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006b;249(1):31-8.
18. Boggio PS, Khoury LP, Martins DC, Martins OE, de Macedo EC, Fregni F. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(4):444-7.
19. Boon P, De H, V, Vonck K, Van Roost D. Clinical experience with vagus nerve stimulation and deep brain stimulation in epilepsy. *Acta Neurochir Suppl* 2007;97:273–280.
20. Brodtkorb E, Mula M. Optimizing therapy of seizures in adult patients with psychiatric comorbidity. *Neurology* 2006;67(suppl 4):S39 –S44.
21. Devinsky O. Patients with refractory seizures. *N Engl J Med* 1999;340:1565–1570.
22. Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Insola A, Tonali PA, Rothwell JC. Short-term reduction of intracortical inhibition in the human motor cortex induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2002;147(1):108-13.
23. Dieckhöfer A, Waberski TD, Nitsche M, Paulus W, Buchner H, Gobbelé R. Transcranial direct current stimulation applied over the somatosensory cortex - differential effect on low and high frequency SEPs. *Clin Neurophysiol* 2006;117(10):2221-7.

24. Diop AG, Hesdorffer DC, Logroscino G, Hauser WA. Epilepsy and mortality in Africa: a review of the literature. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 11):33–35.
25. Drevets WC Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res* 2000;126:413-31.
26. Ekstein D, Dhamne S, Muller P, Loddenkemper T, Pascual-Leone A, Jensen F, Rotenberg A. Cathodal transcranial direct stimulation superases PTZ-induced seizures in rats. *Epilepsia* 2010, Abs. 2.228.
27. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B. 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* 2003;60:538–547.
28. Fecteau S, Knoch D, Fregni F, Sultani N, Boggio P, Pascual-Leone A. Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: a direct current stimulation study. *J Neurosci* 2007;27(46):12500-5.
29. Fertoni A, Rosini S, Cotelli M, Rossini PM, Miniussi C. Naming facilitation induced by transcranial direct current stimulation. *Behav Brain Res* 2010;208(2):311-8.
30. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Oxley TJ, de Castella A, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A transcranial magnetic stimulation study of abnormal cortical inhibition in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003;118(3):197-207.

31. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006a;122(1-2):197-209.
32. Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJ, Lima MC, Rigonatti SP, Marcolin MA, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 2005;16(14):1551-5.
33. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 2006b;8(2):203-4.
34. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety* 2006c;23(8):482-4.
35. Fregni F, Boggio PS, Santos MC, Lima M, Vieira AL, Rigonatti SP, Silva MT, Barbosa ER, Nitsche MA, Pascual-Leone A. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006d;21(10):1693-702.
36. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, Bravo R, Rigonatti SP, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006e;54(12):3988-98.
37. Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman SD, Valente KD, Pascual-Leone A. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2006f;47(2):335-42.

38. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117(4):845-50.
39. Gangitano M, Valero-Cabre A, Tormos JM, et al. Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1249–1257.
40. Ghai RS, Bikson M, Durand DM. Effects of applied electric fields on low-calcium epileptiform activity in the CA1 region of rat hippocampal slices. *J Neurophysiol* 2000;84:274–280.
41. Ghaly RF, Ham JH, Lee JJ. High-dose ketamine hydrochloride maintains somatosensory and magnetic motor evoked potentials in primates. *Neurol Res* 2001;23(8):881-6.
42. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:493–500.
43. Halpern CH, Samadani U, Litt B, Jaggi JL, Baltuch GH. Deep brain stimulation for epilepsy. *Neurotherapeutics* 2008;5:59–67.
44. Herrmann CS, Munk MH, Engel AK. Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci* 2004;8(8):347-55.
45. Iyer MB, Mattu U, Grafman J, et al. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 2005;64:872–875.
46. Kale R. Global Campaign Against Epilepsy: the treatment gap. *Epilepsia* 2002;43:31–33.

47. Kincses TZ, Antal A, Nitsche MA, Bártfai O, Paulus W. Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia* 2004;42(1):113-7.
48. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314–319.
49. Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res* 2004;156(4):439-43.
50. Li Y, Mogul DJ. Electrical control of epileptic seizures. *J Clin Neurophysiol* 2007;24:197–204.
51. Lian J, Bikson M, Sciortino C, et al. Local suppression of epileptiform activity by electrical stimulation in rat hippocampus in vitro. *J Physiol* 2003;547:427–434.
52. Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, König F, Paulus W, Nitsche MA. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clin Neurophysiol* 2009;120(6):1161-7.
53. Löscher W, Cole AJ, McLean MJ. Commentary: physical approaches for the treatment of epilepsy: electrical and magnetic stimulation and cooling. *Neurotherapeutics* 2009;6(2):258-62.
54. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000;111:800–805.
55. Marshall L, Mölle M, Hallschmid M, Born J. Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *J Neurosci* 2004;24(44):9985-92.

56. Marshall L, Mölle M, Siebner HR, Born J. Bifrontal transcranial direct current stimulation slows reaction time in a working memory task. *BMC Neurosci* 2005;6:23.
57. Matsunaga K, Nitsche MA, Tsuji S, Rothwell JC. Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol* 2004;115(2):456-60.
58. Mbuba CK, Newton CR. Packages of care for epilepsy in low- and middle-income countries. *PLoS Med* 2009;6(10):e1000162.
59. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117(7):1623-9.
60. Moliadze, V, Antal A, Paulus W. Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clinical Neurophysiology* 2010;121 2165–2171.
61. Mori F, Codecà C, Kusayanagi H, Monteleone F, Buttari F, Fiore S, Bernardi G, Koch G, Centonze D. Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Chronic Neuropathic Pain in Patients With Multiple Sclerosis. *J Pain* 2010 May;11(5):436-42.
62. Ngugi AK, Bottomly C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 2008;49(9):1491-503.
63. Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Exp Neurol* 2009;219(1):14-9.

64. Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2007;97(4):3109-17.
65. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003a;553(Pt 1):293-301.
66. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation: technical, safety and functional aspects. *Clin Neurophysiol Suppl* 2003b;56:255–276.
67. Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, et al. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol* 2003c;114:2220–2222; author reply 2222–2223.
68. Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, et al. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci* 2004a;19:2720–2726.
69. Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, Hengst S, Liebetanz D, Paulus W, Meyer BU. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol* 2004b;115(10):2419-23.
70. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001;57(10):1899-901.

71. Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, Klein CC, Rochford C, Nitsche MS, Fricke K, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Paulus W, Tergau F. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 2005;568(Pt 1):291-303.
72. Paulus W. Outlasting excitability shifts induced by direct current stimulation of the human brain. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2004;57:708-14
73. Paulus W. Transcranial direct current stimulation (tDCS). *Suppl Clin Neurophysiol* 2003;56:249 –254.
74. Quartarone A, Lang N, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant'angelo A, Crupi D, Battaglia F, Messina C, Girlanda P. Motor cortex abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis with transcranial direct-current stimulation. *Muscle Nerve* 2007;35(5):620-4.
75. Rausch R. Factors affecting neuropsychological and psychosocial outcome of epilepsy surgery. In: *Epilepsy surgery—Lüders H, ed. (1991) New York: Raven Press.*
76. Reid PD, Daniels B, Rybak M, Turnier-Shea Y, Pridmore S. Cortical excitability of psychiatric disorders: reduced post-exercise facilitation in depression compared to schizophrenia and controls. *Aust N Z J Psychiatry* 2002;36(5):669-73.
77. Rosenkranz K, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Diminution of training-induced transient motor cortex plasticity by weak transcranial direct current stimulation in the human. *Neurosci Lett* 2000;296(1):61-3.
78. San-Juan D, Del Castillo Calcáneo Jde D, González-Aragón MF, Bermúdez Maldonado L, Moreno Avellán A, Gómez Argumosa EV, Fregni F. Transcranial direct current stimulation in adolescent and adult Rasmussen's encephalitis. *Epilepsy Behav* 2011;20(1):126-31.

79. SAS (*Statistical Analysis Systems*) 2002. *User's Guide: Statistics. Version 9.1.3 Edition. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.*
80. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, Levkovitz Y. The neuroanatomical basis of affective mentalizing in schizophrenia: comparison of patients with schizophrenia and patients with localized prefrontal lesions. *Schizophr Res* 2007;90(1-3):274-83.
81. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005;128(Pt 5):1188-98.
82. Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3:111–118.
83. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. (2001) A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345:311–318.
84. World Health Organization (WHO). Atlas: epilepsy care in the world. Geneva: WHO; 2005.
85. Zaccara G, Messori A, Cincotta M, Burchini G. Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies. *Acta Neurol Scand* 2006;114:157–168.
86. Ziemann U, Tergau F, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. Pharmacological control of facilitatory I-wave interaction in the human motor cortex. A paired transcranial magnetic stimulation study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;109(4):321-30.

ANEXO 1. FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**UN ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO DE ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA
CATODAL TRANSCRANEAL CON CORRIENTE DIRECTA EN PACIENTES
CON EPILEPSIA MULTIFOCAL REFRACTARIA A TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO**

Fecha de elaboración: 23 de septiembre del 2009.
Fecha de última modificación: 29 de abril del 2010.

1. INTRODUCCIÓN

Un comité de ética y un comité de investigación con revisión independiente responsable por la conducta ética y los principios científicos en este centro de investigación han aprobado este estudio. Por favor, lea esta información cuidadosamente. Tome su tiempo para preguntar las dudas que tenga. El personal del estudio le explicará cualquier término o información que no comprenda con claridad.

Usted está siendo invitado a participar en este estudio de investigación clínica donde se realizará un procedimiento de estimulación eléctrica transcraneal que consiste en aplicar una corriente eléctrica de bajo amperaje (2 mA) sobre el cuero cabelludo con la finalidad de modular la actividad eléctrica cerebral relacionada con la actividad epiléptica. Esta modalidad de tratamiento está en investigación debido a que aún no se han determinado cuales son los parámetros óptimos para obtener una adecuada respuesta, en términos de duración de la terapia, intensidad, número de sesiones, etc. Actualmente solamente se cuenta con la experiencia de un grupo de investigadores de E.U. quienes realizaron un estudio similar incluyendo a 19 pacientes, en los cuales se obtuvo una reducción significativa del número de patrones electroencefalográficos y una tendencia en reducir las crisis epilépticas sin desarrollar efectos secundarios a los 30 días de evaluación. Antes de decidir si usted desearía participar en este estudio, por favor, lea esta información cuidadosamente y discútalas con su médico y a cualquier persona que usted prefiera antes de aceptar participar. Esto explica el estudio y lo que se espera que usted haga durante el mismo.

La participación en este estudio es completamente voluntaria; usted no está obligado a formar parte del mismo. Su tratamiento y actitud de su doctor hacia usted no se verán afectados en el caso de decidir que no desea formar parte de este estudio. La negativa a participar no afectará cualquier beneficio para el cual usted de otra forma tenga derecho. Usted también podrá retirarse una vez enrolado durante el estudio si es que así lo desea, con las mismas implicaciones mencionadas previamente.

Se le está solicitando considerar su participación en este estudio por que ha sido diagnosticado con epilepsia intratable multifocal que no responde a tratamiento médico y que se caracteriza por tener más de 2 crisis epilépticas de cualquier tipo en el mes previo al tratamiento experimental.

La información científica disponible para elaborar esta técnica proviene de un único estudio realizado por investigadores de E.U. en personas residentes de Brasil. En este proyecto se utilizó una estimulación de la mitad de la intensidad de la que se pretende realizar en este estudio (1 mA vs 2 mA), sólo que la mitad de los 19 pacientes incluidos recibió el tratamiento durante 20 minutos, mientras que la otra mitad no recibió tratamiento. Los efectos adversos reportados por estos pacientes fueron sensación de comezón en el sitio de estimulación. Ningún paciente presentó crisis epilépticas durante el tratamiento, ni desarrollo otras complicaciones. En el proyecto actual se incluirán tres modalidades de tratamiento aquellos que recibirán en tratamiento por 30 minutos, otro grupo de 60 minutos y un grupo que no recibirá el tratamiento (placebo).

2. PARTICIPANTES

En este estudio sólo podrán participar los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión:

Criterios de inclusión:

- *Cualquier género*
- *Edad ≥ 15 años y ≤ 65 años*
- *Epilepsia refractaria, caracterizada por la ocurrencia de ≥ 2 crisis epilépticas por mes a pesar del uso de ≥ 2 fármacos antiepilépticos (FAEs) en adecuadas dosis durante los últimos 3 meses*
- *Adecuado cumplimiento con el tratamiento antiepiléptico establecido durante los 3 meses anteriores a la inclusión*
- *Epilepsia multifocal definida como más de dos regiones lobares diferentes afectadas con actividad epiléptica clínica y/o electroencefalográfica*

Criterios de exclusión:

- *Pacientes con pseudocrisis*
- *Pacientes con craneotomía previa*
- *Infeción activa local del cráneo*
- *No firmar del consentimiento informado*
- *Pacientes con epilepsia idiopática generalizada o focal idiopática*
- *Pacientes con estado de estupor o coma*
- *Pacientes en lactancia o en embarazo*
- *Paciente con enfermedades crónico-degenerativas del sistema nervioso*
- *Paciente con condiciones médicas crónicas agudizadas o agudas*
- *Edad menor a < 15 ó > 65 años*
- *Pacientes con cirugía de epilepsia previa*

3. PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Con el siguiente proyecto de investigación se pretende evaluar la eficacia y seguridad de la terapia de estimulación eléctrica transcraneal en pacientes con epilepsia intratable multifocal. Esta terapia podría implementarse en un futuro como una alternativa no invasiva para el manejo de la epilepsia intratable en otros pacientes, estableciendo los mejores parámetros de tratamiento para obtener mejores resultados en el control de la epilepsia intratable.

4. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Aproximadamente 25 pacientes formarán parte de este estudio en el transcurso de 2 meses.

Los pacientes seleccionados deberán tener el diagnóstico de epilepsia intratable multifocal. Todos serán invitados a participar y se constatará en el expediente que cuenten con los estudios previos de tomografía, resonancia magnética, valoración neuropsicológica, electroencefalogramas, valoraciones anestésicas y quirúrgicas, valoraciones por un epileptólogo y estudios de medicina nuclear (SPECT y PET), con la finalidad de establecer el diagnóstico de epilepsia multifocal intratable a medicamentos. Una vez cubiertos los criterios de inclusión de este proyecto se programará el paciente para la terapia de estimulación eléctrica transcraneal. Los pacientes después de someterse la terapia de estimulación eléctrica transcraneal serán dados de alta ese mismo día y se les evaluará a través de la consulta externa con citas a los 30 y 60 días de la terapia.

5. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Durante la primera visita se registrarán los datos clínicos, incluyendo la edad, género, condiciones médicas actuales, uso de medicamentos, confirmar el diagnóstico de epilepsia intratable. Se obtendrá un registro inicial de la frecuencia y tipo de crisis presentes durante 4 semanas. El médico del estudio o su asistente revisarán sus signos vitales y realizarán un examen físico completo.

Previo a la estimulación eléctrica transcraneal se le interrogará nuevamente para verificar su participación en el estudio. Los pacientes serán admitidos en el Departamento de Neurofisiología Clínica para recibir el tratamiento. Por la mañana en el día del tratamiento, se le realizará un electroencefalograma (EEG) convencional de 30 minutos. Posteriormente se les colocarán dos electrodos, uno de ellos es una aguja subcutánea y el otro similar a los utilizados en los EEG rutinarios sobre el cráneo. El sitio de colocación de los electrodos dependerá de las zonas epilépticas que muestre el EEG en ese momento. La dosis máxima de estimulación será de 2 mA; el equipo dispone de un candado de seguridad máximo de 5 mA para evitar mayor aplicación de corriente eléctrica.

Después del tratamiento se les realizará un nuevo estudio de EEG rutinario de 30 minutos. Todos los pacientes abandonarán el hospital el mismo día del tratamiento.

Visitas subsecuentes:

Después de someterse a la estimulación eléctrica transcraneal serán dados de alta y se les evaluará a través de la consulta externa con citas a los 30 y 60 días después de la terapia.

Visitas adicionales

El paciente podrá obtener una cita extra con el investigador principal, para dudas relacionados con la estimulación eléctrica transcraneal.

6. COSTOS RELACIONADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio no cuenta con financiamiento externo. Los pacientes considerados a participar deberán de pagar el costo de acuerdo a su clave de asignación del instituto de lo siguiente:

- Estudios de tomografía, resonancia magnética, valoración neuropsicológica, electroencefalogramas de seguimiento, valoraciones anestésicas y quirúrgicas, valoraciones por un epileptólogo y estudios de medicina nuclear (SPECT y PET) para diagnóstico y clasificación de la epilepsia.

Los pacientes considerados a participar deberán estar exentos del pago de lo siguiente:

- Consultas médicas de Epileptología Clínica extras relacionadas con el proyecto de investigación.
- La terapia de estimulación eléctrica transcraneal.
- Cuatro electroencefalogramas: uno previo y uno inmediatamente después de la estimulación eléctrica transcraneal, otro a los 30 y a los 60 días después de la terapia.
- Consultas médicas y seguimiento a los 30 y 60 días por parte de la Clínica de Epilepsia.

COSTO POR PACIENTE:

Los costos asociados al diagnóstico, clasificación y seguimiento de los pacientes con epilepsia intratable son considerados partes del procedimiento de selección de candidatos a cirugía de epilepsia.

RIESGOS O INCONVENIENCIAS RAZONABLES Y PREVISIBLES

Las complicaciones asociadas al procedimiento pudieran ser: no mejoría de las crisis epilépticas, incremento de las crisis epilépticas, comezón en el sitio de la estimulación, estado epiléptico. Hasta el momento el único efecto reportado es el de comezón en el sitio de la estimulación. Algunos de estos síntomas y signos pueden ser tratados sintomáticamente con analgésicos, esteroides o antiepilépticos.

7. POSIBLES BENEFICIOS ESPERADOS

Se podría esperar una reducción en la frecuencia de crisis de aproximadamente 50-60%.

8. EMBARAZO Y LACTANCIA, ANTICONCEPCIÓN.

No se incluirán a pacientes con embarazo o lactancia. Las mujeres con potencial de embarazo deberán tener una prueba de embarazo negativa al ingresar al estudio. Si usted está o sospecha estar embarazada durante su participación en el estudio, contacte a su doctor del estudio inmediatamente.

9. ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO

Una alternativa al tratamiento actual, en pacientes que no son candidatos a cirugía de epilepsia incluye la estimulación del nervio vago, que deberá ser discutida con el investigador.

10. PARTICIPACIÓN –RETIRO DEL ESTUDIO

Usted puede voluntariamente detener su participación en este estudio en cualquier momento. Si usted elige retirar su consentimiento, necesitará informar a su doctor del estudio inmediatamente. Usted puede discutir con su médico otras opciones de tratamiento de la epilepsia.

Pueden existir circunstancias en las que su doctor la retirará del estudio aunque usted no lo desee. Estas razones pueden incluir situaciones que pongan en peligro la vida, por que el protocolo termine prematuramente, o porque no asista a las visitas de seguimiento.

Con el objetivo de que continúe bajo supervisión en este estudio, usted debe aceptar estas evaluaciones y seguir las instrucciones de su doctor. Al no hacer esto, su doctor puede retirarlo del estudio debido a que la continuidad de su participación puede no ser lo más conveniente para usted.

Si el médico del estudio no es su médico de cabecera, se recomienda que el médico del estudio informe a su médico personal sobre su participación en el estudio si usted así lo desea. Si usted tiene alguna preocupación sobre esto, por favor platíquelo con el personal del estudio.

11. RESPONSABILIDADES DEL PACIENTE

Mientras está involucrado en este estudio, usted deberá acudir a las consultas de seguimiento y a realizarse las valoraciones planeadas para el mismo. Para cualquier enfermedad o lesión, usted deberá contactar al investigador inmediatamente o en cualquier situación de emergencia buscar el cuidado apropiado.

12. COMPENSACIONES POR LESIÓN

No se le cobrará por ninguna evaluación extra por parte del investigador principal, relacionada con el proyecto de investigación. No habrá costos adicionales para usted por su participación en este estudio. Se le proporcionará tratamiento médico por cualquier lesión física que usted sufra y que se encuentre relacionado con la investigación, de acuerdo con los recursos del instituto y la red de salud de la SSA. Los cuales deberán ser cubiertos por el sujeto.

El término “lesión directamente relacionada con la investigación” quiere decir que su lesión física fue causada directamente por los procedimientos realizados apropiadamente, requeridos por el estudio que sean diferentes del procedimiento quirúrgico estándar que usted hubiera recibido si no hubiera participado en el estudio.

En el caso de lesión directamente relacionada con la investigación, el tratamiento médico necesario, dentro de los estándares de tratamiento establecidos, será proporcionado para ayudarlo en la recuperación de dicho daño. El tratamiento por daños relacionados con la investigación puede incluir pruebas de laboratorio, rayos X, y otros procedimientos utilizados en el diagnóstico y tratamiento. Esto a través de los recursos del instituto y la red de salud de la SSA. Ninguna otra compensación será cubierta. Usted debe notificar al médico del estudio inmediatamente, de cualquier lesión relacionada con la investigación. El médico notificará a la Dirección de Investigación del instituto de esta situación. Este proyecto no cuenta con financiamiento económico.

13. CONFIDENCIALIDAD

Los datos de su participación permanecerán con carácter estrictamente confidencial en el centro de investigación. Sin embargo, serán examinados por todas las personas relacionadas con el proyecto de investigación y/o quienes sean nombradas para su análisis, incluyendo a los representantes de las autoridades de salud de México y otras agencias reguladoras con propósitos de inspección. Si se publica la información obtenida de este estudio, el reporte será redactado de modo tal que nadie pueda identificar sus datos personales e identidad, salvo que dicha información sea requerida oficialmente por alguna autoridad mexicana o del extranjero.

14. INFORMACIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Si usted tiene alguna pregunta acerca de esta información u otra relacionada con el proyecto de investigación favor de contactar al investigador principal: Dr. Daniel San Juan Orta, en los teléfonos: 56063822 Ext: 2527, Email: pegaso31@yahoo.com.

Si desea más información respecto a sus derechos como participante de este estudio, o discutir posibles lesiones como consecuencia de este estudio, puede comunicarse con el Dr. Antonio Torres Ruiz a los teléfonos: 56063822 Extensión: 5027

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído y comprendido la información proporcionada para el paciente sobre el presente estudio, en particular las secciones que describen el propósito, descripción y procedimientos del estudio, los riesgos y beneficios previstos que van a utilizarse sobre las cuales he tenido de hacer preguntas y he comprendido todas las respuestas. Otorgo mi consentimiento de manera libre y voluntaria para participar en el estudio titulado *UN ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO DE ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA CATODAL TRANSCRANEAL CON CORRIENTE DIRECTA EN PACIENTES CON EPILEPSIA MULTIFOCAL REFRACTARIA A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO*. Estoy enterado de que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin que se me someta a ningún tipo de penalización. Los datos de mi participación permanecerán con carácter estrictamente confidencial en el centro de investigación. Sin embargo, estoy de acuerdo en que sean examinados y utilizados por todas las personas relacionadas con el proyecto de investigación, incluyendo las agencias reguladoras, incluso si abandono o me retiro anticipadamente del estudio. Si se publica la información obtenida de este estudio, el reporte será redactado de modo tal que nadie pueda identificar mis datos personales e identidad.

He sido informado de todas las alternativas de tratamiento de la epilepsia en mi paciente.

_____ Nombre del sujeto	_____ Firma	_____ Fecha
----------------------------	----------------	----------------

_____ Nombre del quien obtuvo el Consentimiento Informado	_____ Firma	_____ Fecha
---	----------------	----------------

_____ Nombre del testigo 1	_____ Firma	_____ Fecha
-------------------------------	----------------	----------------

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

_____ Nombre del testigo 2	_____ Firma	_____ Fecha
-------------------------------	----------------	----------------

Relación con el participante: _____

Dirección: _____