Casa abierta al tiempo
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA

UAM CBI
División de Ciencias Básicas e Ingeniería

POSGRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

EFECTOS DE LA CARGA ELÉCTRICA TOTAL DE LA ESTIMULACIÓN DE CORRIENTE DIRECTA TRANSCRANEAL EN EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIA FOCAL RESISTENTE A FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

M.C. EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

PRESENTA: **ING. CARLOS IGNACIO SARMIENTO GARCÍA**

ASESOR INTERNO:

- DR. GUSTAVO PACHECO LÓPEZ
  Departamento de Ciencias de la Salud, Unidad Lerma, Universidad Autónoma Metropolitana, Lerma, Edo Mex

ASESOR EXTERNO:

- DR. DANIEL SAN JUAN ORTA
  Departamento de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Tlalpan, CDMX

Dedicado a la memoria de mi tío, el Profr. Manuel García Calva, quien me abrió las puertas de su casa y fue mi guía cuando llegué a la imponente Ciudad de México.

Mi tío me fue primero en saber que me aceptaron en este posgrado, me apoyó los primeros meses, y creyó en mí hasta el último día que lo vi. Lamento que no pudimos completar el compromiso de vernos dos semanas después para celebrar que había terminado el trimestre.

Muchas gracias por todo, tío Manuel.

ÍNDICE

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN ---------- 1
ANTECEDENTES ---------- 3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA ---------- 21
HIPÓTESIS ---------- 22
OBJETIVOS ---------- 23
POBLACIÓN Y MUESTRA ---------- 25
METODOLOGÍA ---------- 26
MÉTODOS ESTADÍSTICOS ---------- 34
RESULTADOS ---------- 36

- PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO ---------- 36
- PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS ---------- 38
- CRISIS EPILÉPTICAS ---------- 47
- GRAFOELEMENTOS EPILEPTIFORMES ---------- 52
- ANÁLISIS DE CARGA ELÉCTRICA ---------- 57
- EFECTOS ADVERSOS REPORTADOS ---------- 59

DISCUSIÓN ---------- 65
CONCLUSIÓN ---------- 68
ANEXO 1. CARTA DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO ---------- 69
ANEXO 2. DISEÑO EXPERIMENTAL ---------- 70
ANEXO 3. CIRCUITO DE MEDICIÓN ---------- 71
ANEXO 4. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ---------- 72
ANEXO 5. CUESTIONARIO DE EFECTOS ADVERSOS ---------- 73
REFERENCIAS ---------- 81

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo: Estudiar la eficacia y seguridad de la carga eléctrica total aplicada a pacientes con epilepsia focal refractaria a través de la estimulación de corriente directa transcraneal (tDCS) catodal, mediante el análisis del número de grafoelementos epileptiformes, número de crisis epilépticas y resultados en pruebas neuropsicológicas.

Métodos: Es un estudio clínico fase II, comparativo, longitudinal, cegado simple, aleatorizado, controlado con placebo, de 4 brazos (2 activos y 2 sham, en el cual se incluyeron 24 pacientes de epilepsia focal fármaco-resistente en cuatro grupos (μ=6) que recibieron tDCS catodal en modo activo o sham (A = $2mA_{activo}$@10min, B = $1mA_{activo}$@20min, C = $2mA_{sham}$@10min, D = $1mA_{sham}$@20min). A ningún paciente se le suspendió el tratamiento farmacológico. A todos los pacientes se les aplicaron las pruebas neuropsicológicas Mini-Mental, Inventario de Depresión de Beck, QOLIE-31-P y Test de Barcelona Abreviado antes del tratamiento y a los 56 días post-tratamiento. Antes y después de cada estimulación se les realizó un electroencefalograma ($f_s = 200Hz$) y se cuantificaron los grafoelementos epileptiformes. Durante las estimulaciones se muestreó el voltaje y la corriente transcraneales con un dispositivo diseñado especialmente para ese fin ($f_s = 1Hz$) para calcular la carga eléctrica *a posteriori*.

Análisis estadístico: Se analizaron y compararon los grupos activo (A+B) contra sham (C+D); posteriormente se compararon los grupos activo (A vs B). Se realizó un análisis por intención a tratar, utilizando imputación múltiple por ecuaciones encadenadas para estimar y completar los datos perdidos. Para evaluar normalidad y homocedasticidad se usaron las pruebas de Shapiro-Wilk y Levene, respectivamente. En los casos donde no hubo normalidad se intentó transformar los datos mediante el método de Box-Cox. En las pruebas neuropsicológicas se utilizó t-pareada o prueba de signos de Wilcoxon para estudiar los efectos entre sujetos. Se utilizaron las pruebas no paramétricas de Friedman y prueba con rangos de signo de Wilcoxon no pareada para las comparaciones entre grupos.

Resultados: Se reclutaron un total de 24 pacientes (45.8% mujeres) con una edad media de 35.29 ±9.27 (entre 20 y 55 años). No se observaron diferencias significativas entre los grupos activos y placebo en la prueba de QOLIE31-P (p=0.64) ni en otras pruebas neuropsicológicas. Solo se encontró una tendencia en el control de crisis epilépticas en el grupo activo (p=0.08) comparado con el placebo (p=0.27).

En la prueba QOLIE31-P, aunque no hubo significancia estadística, se encontró una tendencia a mejoría en el grupo Activo: $t(11)=0.97$, $p=0.34$ a comparación del grupo Sham: $t(11)=-0.47$, $p=0.64$. No se encontraron resultados similares en ninguna de las otras pruebas neuropsicológicas, tanto comparando Activo y Sham, o A y B.

En las crisis epilépticas se encontró una tendencia a la mejoría del el grupo Activo: $\chi^2(3)=6.67$, $p=0.08$, a comparación del Sham: $\chi^2(3)=3.91$, $p=0.27$. En las pruebas entre grupos de Activo y Sham es posible observar efectos acumulativos. En la prueba de mediciones repetidas de los grupos activo, A tuvo diferencias estadísticamente significativas: $\chi^2(3)=9.72$, $p=0.02$, mientras que no fue así en B: $\chi^2(3)=0.32$, $p=0.95$. La comparación entre-grupos de A y B no demuestra significancia en ninguna de las mediciones.

En el análisis de los grafoelementos epileptiformes no se encontró tendencia a la mejoría en las mediciones repetidas, tanto en Activo contra Sham, como en A contra B. No se encontró significancia estadística en las pruebas entre-grupos.

Conclusiones: Los resultados demostraron que la tDCS tiene efecto en la disminución del número de crisis, siendo este acumulativo entre sesiones al comparar los tratamientos activo contra sham.

En la comparación de protocolos equivalentes en carga eléctrica (2mA@10min., 1mA@20min.) se encontró significancia en el primer paradigma, pero ambos comparten comportamientos decrecientes a partir del día 28 (segunda estimulación). Sin embargo sugerimos tomar los resultados con reserva debido a la población de cada uno (n=6).

Las pruebas neuropsicológicas y el conteo de grafoelementos epileptiformes no arrojaron resultados estadísticamente significativos.

ANTECEDENTES

Definiciones de crisis epiléptica y epilepsia

La palabra epilepsia se deriva del verbo griego *Epilambanein* (*epi:* sobre, *lambanein*: crisis) [1]. La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) y el Buró Internacional para la Epilepsia (IBE, por sus siglas en inglés) definen a la *crisis epiléptica* como la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad neuronal sincrónica, excesiva y anormal en el cerebro. De igual manera definen la *epilepsia* como un desorden cerebral caracterizado por una predisposición a generar crisis epilépticas con consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales [2]. La epilepsia es un conjunto de enfermedades, algunas veces su causa puede ser identificada y ser secundaria a tumores, traumatismos craneales, genética, disfunciones metabólicas, infecciones y malformaciones vasculares [3], pero en todos los casos caracterizado por un incremento en la actividad eléctrica neuronal [4].

Las crisis epilépticas son ampliamente divididas en dos grupos, dependiendo de su sitio de origen y el patrón de expansión (Fig. 1). Las *crisis parciales (focales)* inician en una región dada del cerebro y son asociadas con manifestaciones clínicas que se relacionan con las funciones originadas de esa misma área; si las descargas epilépticas se expanden subsecuentemente hacia áreas adyacentes y eventualmente involucran al cerebro entero se dice que es *epilepsia focal secundariamente generalizada*. Las *crisis generalizadas* se caracterizan por tener actividad anormal en ambos hemisferios cerebrales, muchas veces involucrando conexiones talámicas recíprocas [5].

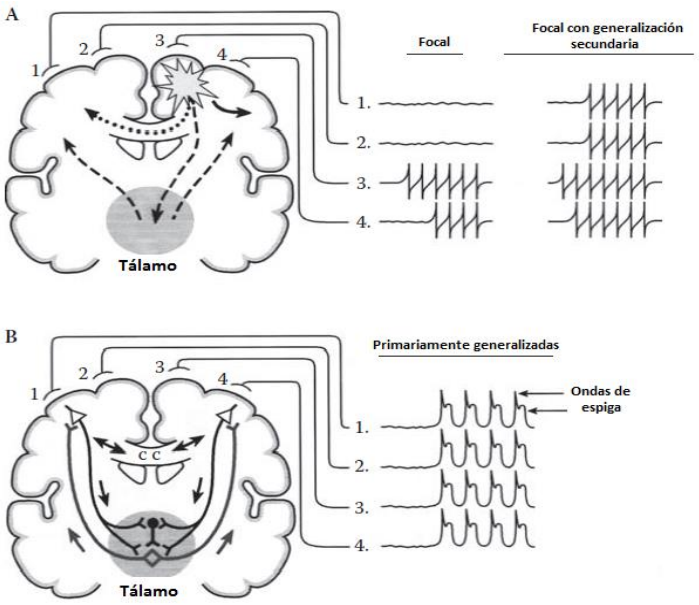


Fig. 1. Corte coronal del cerebro que describe los tipos de crisis y sus vías de expansión. A) El área de híperexcitabilidad se ubica bajo el electrodo 3 y se expande hacia áreas adyacentes de la neocorteza (electrodo 4). Cuando existe generalización secundaria la expansión de la actividad anormal se da por cuerpo calloso (CC) y vías talámicas (líneas punteadas). B) La epilepsia primariamente generalizada inicia simultáneamente en ambos hemisferios y se caracteriza por un patrón de ondas de espiga de manera bilateral en el EEG, generados por una participación recíproca del tálamo y la corteza y una expansión rápida por el cuerpo calloso. Figura modificada de [5].

La epilepsia en México y el mundo

La Organización Mundial de la Salud calculó que en 2014 existían alrededor de 50 millones de personas que padecen epilepsia en el mundo [6], sin embargo otras fuentes calculan que aproximadamente el 1% de la población mundial la padece [1, 7, 8], teniendo mayor incidencia en países en desarrollo [1, 3, 8]; presumiblemente por el pobre tratamiento de la epilepsia infantil, infecciones y los pobres cuidados pre y post natales [3]. Los países en desarrollo tienen alrededor del 80% de los casos de epilepsia alrededor del mundo [1].

En México se estima que existen entre uno y dos millones de personas que viven con epilepsia con una prevalencia en un rango de 10.8 a 20 por cada 1,000 habitantes [9, 10]. La epilepsia es la principal causa de consulta en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez [11], sin embargo, en el medio rural es muy común que la gente asista primeramente a curanderos,

quienes tratan la enfermedad de acuerdo a sus creencias culturales y mágicas [10], muchas veces atribuida a posesiones demoniacas [1]. Por otra parte, se estima que el costo anual por paciente epiléptico en México era US$2,646 en 2006 [12], siendo mayor aún el costo en pacientes con farmacorresistencia [1].

Fisiopatología de la epilepsia

El factor principal en la propensión a desarrollar crisis epilépticas es una excitabilidad cortical alta, cuyo trasfondo son los cambios en la despolarización paroxística, llevando a una mayor actividad híper-síncrona de las redes neuronales y una dispersión anormal de esta actividad patológica a través de las conexiones neuronales cortico-corticales y cortico-subcorticales [13]. Las propiedades intrínsecas de cada región cerebral para generar y propagar actividad epiléptica difieren según la densidad celular, propiedades de las membranas, la arquitectura neuronal laminar y el patrón de interconexión neuronal [5].

La generación de trenes de potenciales de acción neuronales depende de la estabilidad del potencial de membrana, que a su vez es determinado por la homeostasis iónica (como sodio y calcio). Se cree que la homeostasis alterada del calcio intracelular juega un papel central en la epileptogenesis y la propagación de la crisis [13]. Este desequilibrio es probablemente consecuencia de una combinación de una excitación elevada y una inhibición disminuida [5]. Al sumar los potenciales de acción en espacio y tiempo de un grupo de neuronas contiguas que comparten la misma alteración se produce actividad eléctrica organizada, pudiendo en un momento dado influenciar la actividad eléctrica y la función de otros complejos neuronales [14].

A nivel celular la actividad neuronal epiléptica es regida por dos características: la híperexcitabilidad y la hipersincronía. La primera es la respuesta anormal de una neurona a una entrada excitatoria. La segunda se refiere al reclutamiento de grandes números de neuronas vecinas que llevan a la participación de muchas neuronas a disparar potenciales de acción síncronos [5].

La actividad neuronal sincronizada puede ser producida por un efecto de marcapasos o por excitaciones-inhibiciones mutuas. Bear, *et al.,* [3] propone un modelo simple de oscilador neuronal para entender esta clase de interacciones, sin embargo, en la realidad se involucran una gran cantidad de células (Fig. 2). Por otro lado, si se considera que una sola inter-neurona inhibitoria puede conectarse a cientos o miles de neuronas piramidales, es simple ver que un comportamiento híper-síncrono puede ser influenciado incluso por una sola célula [5].

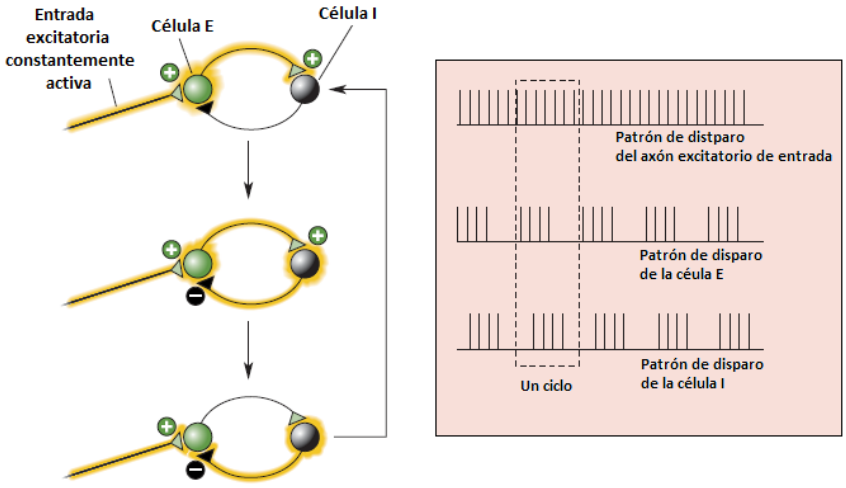


Fig. 2. Oscilador bi-neuronal. Una célula excitatoria (E) y una célula inhibitoria (I) se conectan mutuamente. Cuando exista una señal de excitación constante dirigida a la célula E, la actividad irá y volverá entre las dos neuronas. Un ciclo de actividad producirá el patrón de disparo mostrado en la parte derecha. Figura modificada de [3].

La excitación neuronal depende del número, tipo y distribución de canales iónicos en la membrana celular: canales activados por voltaje y canales activados por ligando. Los canales activados por voltaje son dependientes de los cambios de potencial en la membrana, lo que lleva al paso selectivo de iones a través de los poros; los canales activados por ligando son mediados por la excitación o inhibición (neurotransmisores) [5].

Los canales de potasio tienen como función la inhibición o el decremento de la excitación en el sistema nervioso y afectan la tasa de disparo de potenciales de acción y el intervalo entre cada uno de ellos [5]. Las disfunciones en la inactivación

rápida de las corrientes de sodio o la persistencia de estas corrientes puede alterar la excitabilidad neuronal y promover el disparo de ritmos epilépticos [15]. Muchos fármacos antiepilépticos (FAEs) interactúan con la dinámica de los canales de sodio dependientes de voltaje, incluyendo la fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, felbamato y lamotrigina [16]. FAEs de última generación aparentemente actúan en parte afectando los canales de potasio, entre ellos el topiramato y lamotrigina [5]. La selección del FAE para el tratamiento de epilepsia depende de muchos factores como el tipo de epilepsia y tolerabilidad [1].

La etiología de las crisis parciales es variada y usualmente puede ser identificada. Generalmente las causas de la epilepsia parcial pueden ser hipoxia, isquemia, infecciones, traumas o lesiones vasculares [17]. Las manifestaciones de una epilepsia parcial dependen del sitio de activación en el cerebro [17, 18].

Alrededor de la tercera parte de los pacientes presentan resistencia a los FAEs. La farmacorresistencia se define como la carencia de control, absoluto o aceptable, de crisis epilépticas al tomar dos o más FAEs. La resistencia de la epilepsia está asociada a factores como una anormal organización de la circuitería neuronal, alteración en canales receptores de neurotransmisores, canalopatías, autoinmunidad reactiva, así como una inadecuada penetración de los FAEs hacia el foco epiléptico debido a cambios en la barrera hematoencefálica [1]. La epilepsia refractaria incrementa el riesgo de deterioro cognitivo y disfunción fisiológica [19], probablemente debido a los efectos acumulativo de la frecuencia y cronicidad de las crisis [20].

La cirugía es una opción para algunos de los pacientes que presentan epilepsia fármaco-resistente, sin embargo, no todos ellos son candidatos. En este contexto, existe una gran necesidad de desarrollar otras estrategias terapéuticas para controlar la actividad epiléptica en aquellos pacientes que no responden a los FAEs [1].

Calidad de vida y aspectos neuropsicológicos en pacientes epilépticos

Debido a que la epilepsia está acompañada típicamente por varias condiciones de importancia neuropsicológica (subyacentes a las funciones cerebrales, cambios en EEG epileptiformes y no epileptiformes, FAEs y los efectos de las crisis en sí) [21], es necesario evaluar estos parámetros para ver la afección en los pacientes antes y después de una intervención. Sin duda alguna el EEG juega un rol fundamental en el diagnóstico y manejo de la epilepsia [22], pero la neuropsicología juega un rol importante en la caracterización del impacto crónico de las crisis epilépticas, determinando los efectos cognitivos y de comportamiento de un tratamiento y el diagnóstico diferencial verdadero, contra las crisis psicogénicas [23].

Los pacientes con epilepsia pueden tener niveles normales de función intelectual y experimentar déficits específicos en áreas cognitivas como atención, funciones ejecutivas y memoria [24]. Por ejemplo Iqbar *et al.,* [25] explica que los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil exhiben déficits cognitivos significantes en la flexibilidad mental, memoria de trabajo, fluencia verbal, velocidad psicomotora, perseverancia y planeación.

Las pruebas neuropsicológicas pueden darnos resultados cuantitativos sobre aspectos mentales, depresivos y de calidad de vida. El examen Mini Mental es una prueba rápida que busca disfunciones cognitivas [26]. El Test de Barcelona Abreviado (TB-A) constituye un instrumento de exploración neuropsicológica general más especializado que ha mostrado ser sensible y válido en la detección de deterioro cognitivo [27], es ampliamente usado en España y América Latina [28]. Existe una versión normalizada para población mexicana [29].

Además de disfunciones psicológicas, los pacientes epilépticos generalmente padecen también depresión y aislamiento social [25]. Baker *et al.,* [30] reportó que la epilepsia tiene una repercusión que afecta negativamente aspectos de la calidad de vida, la cual se ve afectada por la presencia de crisis inesperadas y/o intratables, el estigma y los efectos secundarios de los FAEs son algunas de las características [31]. Existen pruebas de calidad de vida cualitativas especializadas

para pacientes epilépticos como el cuestionario QOLIE-31-P, el cual ha sido traducido a varios idiomas, incluido el español [32]; el cuestionario QOLIE-31-P es una adaptación del original y evalúa también la preocupación del paciente en diferentes sub-escalas (preocupación por las crisis, calidad de vida general, bienestar emocional, energía-fatiga, funcionalidad ejecutiva, efectos de los medicamentos y funciones sociales) [33]. Los pacientes epilépticos en general temen salir de sus casas solos y temen sobre qué pensará la gente de ellos si tienen una crisis en público. Inevitablemente ellos tienden a aislarse de la sociedad y a participar poco en la comunidad, reflejando bajas puntuaciones en evaluaciones de depresión, como el Inventario de Depresión de Beck (IDB) [31].

El número de medicamentos prescritos y el número de años consumiéndolos están negativamente relacionados con las habilidades mentales, pero estas variables están contaminadas con la severidad de las crisis en sí [21]. Debido a todos estos factores es de esperarse que los pacientes epilépticos suelan tener bajas puntuaciones en evaluaciones sobre funciones físicas y sociales, energía y vitalidad [30].

Algunos métodos de neuromodulación eléctrica en epilepsia

La estimulación eléctrica se ha usado como terapia casi desde el descubrimiento de la electricidad misma [34, 35] y se ha estudiado como tratamiento alternativo para la epilepsia. Detrás de estas técnicas está la idea de que la estimulación extrínseca puede reducir la híperexcitabilidad en las redes que generan crisis epilépticas, interrumpiendo el inicio de la transición ictal [36]. Los métodos de estimulación eléctrica cerebral se dividen en invasivos y no invasivos. A continuación, se mencionarán algunos de ellos.

Invasivos:

- Estimulación del nervio vago (VNS, por sus siglas en inglés). La VNS usa un generador de pulsos que se conecta al nervio vago por medio de un electrodo invasivo y puede ser implantado por un cirujano familiarizado con la anatomía

del nervio vago cervical. Se cree que la estimulación del nervio vago afecta los mecanismos patogénicos que se ven involucrados en la generación y propagación de la actividad epiléptica [36]. La VNS fue aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés) en 1997 y también es legal en la Unión Europea, Canadá, Australia y otros países [37]. En México el primero de estos dispositivos se implantó el 15 de agosto de 2001 [38].

- Estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés). La DBS es un tratamiento quirúrgico que permite la estimulación precisa de estructuras neuronales profundas como las talámicas y sub-talámicas [39]. La estimulación profunda del tálamo ha sido propuesta como tratamiento de la epilepsia de difícil control [40]. La DBS del núcleo anterior del tálamo ha sido aprobada como tratamiento para la epilepsia en la Unión Europea [20, 41].

No invasivos:

- Estimulación de corriente directa transcraneal (*tDCS*, por sus siglas en inglés). La tDCS consiste en la aplicación de una corriente continua de baja intensidad (0.5-2mA@20-40min.) mediante dos electrodos de caucho conductivo envueltos en esponjas (20-35 cm^2) mojadas de solución salina y ajustados por bandas elásticas no conductiva [34] con el fin de modular la excitabilidad neuronal sin producir potenciales de acción [42]. La tDCS ha demostrado seguridad y eficacia en estudios hechos en animales y en humanos [43].

- Estimulación de corriente alterna transcraneal (*tACS*, por sus siglas en inglés). La tACS involucra la aplicación de una corriente alterna con una frecuencia fija [44] para influenciar la excitabilidad e incluso la actividad cortical [45, 46]. Las formas de onda usadas son rectangular y sinusoidal [34], sin embargo existe una tercera variante denominada tDCS de oscilación baja (so-tDCS) que involucra corrientes alternas a las que se les añade un *offset* de corriente

directa (CD) [46-48]. Excepto la so-tDCS, las demás formas de tACS tienen una corriente de estimulación balanceada, bifásica y ambas fases son iguales en carga, por lo que el voltaje y corriente promedio son igual a cero [46]. A comparación de la tDCS, en esta clase de estimulación eléctrica no hay un "estándar" en frecuencias, amplitud de corriente, ángulo de fase, etc. Se ha sugerido que la tACS podría ser de ayuda en desórdenes cerebrales involucrados con actividad disfuncional, como la epilepsia [49], sin embargo, recientemente se publicó un estudio de caso de una paciente con epilepsia mioclónica juvenil, la cual fue intervenida con tACS de forma de onda cuadrada (1 mA@3 Hz), reportando un aumento en el número de crisis (75%) [50]. La tACS no ha sido muy estudiada para epilepsia, por lo que hace falta aún más evidencia para conocer sus seguridad y efectos.

Seguridad eléctrica y clínica de la tDCS

El flujo de corriente eléctrica es una medida de la permeabilidad iónica de la piel [51] y tres fenómenos particulares pueden ocurrir cuando esta fluye en el cuerpo humano: I) estimulación eléctrica de tejido excitable (músculo y nervio), II) calentamiento resistivo del tejido y daño del tejido por CD, o III) altos voltajes [52]. Para determinar los efectos de la corriente en el cuerpo humano se deben tomar en cuenta los siguientes parámetros [53]:

1. Tipo de circuito con el cual se hace contacto.
2. El voltaje del circuito.
3. La resistencia ofrecida por el cuerpo humano.
4. El valor de la corriente que fluye a través de los tejidos.
5. El camino que toma esa corriente en el cuerpo.
6. Duración del contacto.

La naturaleza de la CD es ser completamente continua en el tiempo, sin embargo, la norma IEC 479-1 da una tolerancia de un rizo sinusoidal menor al 10% de la raíz media cuadrática de la señal completa [54]. Cuando una CD es lentamente incrementada hasta un nivel constante, inicialmente no hay percepción, sino hasta

luego de unos segundos o minutos que lentamente comienza a aparecer una sensación de hormigueo, cuyo inicio es difícil de percatar [55]. Kouwenhoven [53] reportó que esa sensación aparece con una CD en el orden de 1 o 2mA, estableciendo que la variación es debida a los umbrales individuales de percepción y el estado físico, particularmente en mujeres, quienes son más sensitivas a pequeñas corrientes. La norma IEC 479-1 [54] y la EP00000008SP [56] establecen que el umbral de percepción en CD depende del área de contacto, las condiciones del contacto (humedad, resequedad, presión, temperatura), duración del flujo de corriente y las características fisiológicas de cada individuo, pero decretando que el umbral de percepción para la CD es de 2mA .

Zone designation	Zone limits	Physiological effects
DC-1	Up to 2 mA line a	Usually no reaction Slight pricking pain when switching on or off
DC-2	2 mA up to line b *	Usually no harmful physiological effects
DC-3	Line b up to curve c_1	Usually no organic damage to be expected. Increasing with current magnitude and time, reversible disturbances of formation and conduction of impulses in the heart may occur
DC-4	Above curve c_1	Increasing with current magnitude and time, dangerous pathophysiological effects, for example severe burns, are to be expected in addition to the effects of zone 3
DC-4.1	c_1-c_2	Probability of ventricular fibrillation increasing up to about 5 %
DC-4.2	c_2-c_3	Probability of ventricular fibrillation up to about 50 %
DC-4.3	Beyond curve c_3	Probability of ventricular fibrillation above 50 %

* For durations of current flow below 10 ms, the limit for the body current for line b remains constant at a value of 200 mA.

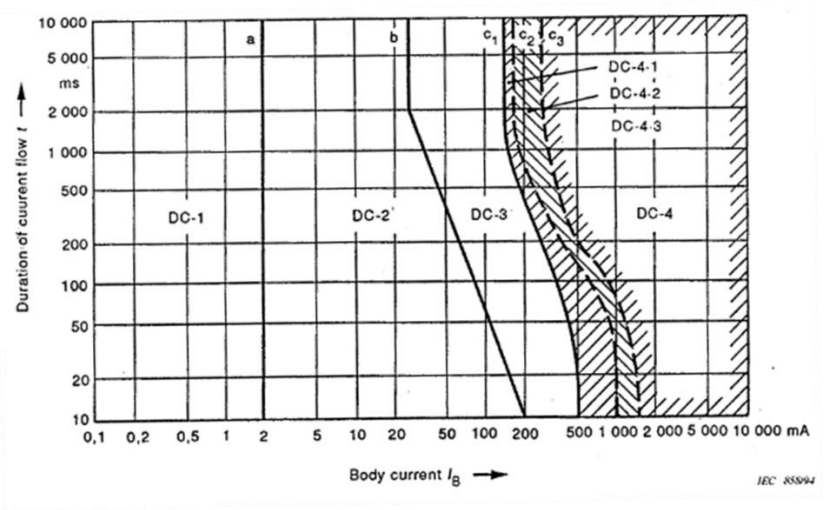


Fig. 3. Diagrama de tiempo-CD y sus efectos fisiológicos. Obtenido de [54].

La aplicación de tDCS ha mostrado riesgos mínimos en numerosos estudios clínicos y básicos. *Riesgo mínimo* se refiere a la carencia de reportes de daño

cerebral. Los *parámetros estándar* refieren al uso de una CD menor a 2.5mA, aplicada a través de electrodos que minimizan las quemaduras cutáneas a ese nivel de corriente específico en una duración entre 20 y 60 minutos por sesión y no más de dos veces al día [57].

La literatura de tDCS desde 1998 a 2014 no reporta eventos adversos serios en más de 10,000 sujetos [57], excepto, comezón, hormigueo y algunas raras ocasiones sensación de quemadura o enrojecimiento de la piel [42, 58]. Además no se han encontrado niveles elevados *séricos de enolasa*, un biomarcador de daño neuronal, [59] o cambios patológicos en electroencefalogramas o imágenes de resonancia magnética [60]. Liebetanz *et al.,* [61] reportó que la densidad de carga necesaria para inducir daño cerebral en ratas es al menos 100 veces mayor que la densidad de carga usada en estudios clínicos de tDCS.

Se sugiere que la intensidad de la tDCS debería expresarse en términos de la densidad de corriente en la corteza cerebral, característica dependiente del electrodo, su área de superficie, intensidad de la corriente y las características del cuero cabelludo. La mayoría de los reportes de la literatura usan electrodos que producen una densidad de corriente media entre 0.029 y 0.08mA/cm^2 en el cuero cabelludo [62]. Nitsche *et al.,* ha propuesto un límite de densidad de carga de 25mA/cm^2 [58].

Se ha especulado que la densidad de carga es un factor importante para determinar el daño al tejido, especialmente cuando se usan electrodos pequeños [63]. Agnew & McCreery [64] propusieron en 1987 que la densidad de carga para electrodos extracraneales debe ser menor a 40 µC/cm^2, pero no es aplicable a tDCS porque este límite fue pensado para un campo eléctrico variable y transitorio. Por ejemplo, una sesión de tDCS a 1mA por 5 minutos usando electrodos de 35cm^2 es considerada segura a pesar de que resulta en 8,500µC/cm^2 [65].

Actualmente hay una falta de regulación para la tDCS y está solo limitada a investigación. La FDA estableció en 2012 que no hay una regulación para tDCS terapéutico y no tiene regulación alguna para los dispositivos [66]. La Comisión

Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) aparentemente no tiene tampoco regulación sobre tDCS en México; intentamos comunicarnos con ellos, pero a la fecha que se escribió esta tesis no han respondido.

Estudios de tDCS en pacientes con epilepsia

Desde 2006 se ha evaluado la tDCS en pacientes epilépticos [67] en varios ensayos clínicos, en los que se ha reportado en algunos reducción de la actividad epileptiforme, crisis epilépticas y todos sin efectos adversos serios [43, 67-71].

Fregni *et al.,* [67] realizó el primer estudio comparativo, aleatorizado, exploratorio del efecto de la tDCS en 19 pacientes con displasia cortical y epilepsia refractaria. Los pacientes fueron sometidos a una sesión de tDCS catodal (1mA@20min, activo y placebo) sobre el área epileptogénica. En el estudio se tomaron como variables el número de descargas epilépticas en EEG y el número de crisis a partir de una medición basal, inmediatamente después del tratamiento, a los 15 y 30 días. Los autores reportaron una disminución significativa en el número de descargas epileptiformes (64.3%) en el grupo activo y una tendencia a disminuir las crisis convulsivas. Se demostró también que la tDCS no induce crisis epilépticas y que es bien tolerado por los pacientes con epilepsia refractaria. El estudio arrojó nuevas interrogantes a partir de los hallazgos reportados como la posición de los electrodos, número de pacientes, posición de los electrodos, intensidad de la corriente, duración de la terapia, número de sesiones necesarias para realizar un cambio clínicamente significativo, etc.

San-juan *et al.,* [68] realizó un estudio clínico de tDCS con dos pacientes con encefalitis de Rasmussen sobre el hemisferio afectado. El primer paciente fue un sujeto masculino de 31 años con epilepsia focal caracterizada por crisis parciales motoras con generalización secundaria y se le aplicó 1mA@60min, en 4 sesiones (día 0, 7, 30 y 60). Se reportó una mejoría en la frecuencia e intensidad de las crisis entre sesiones. El paciente estuvo libre de crisis en un seguimiento de 6 meses. El segundo paciente fue un adolescente masculino de 17 años con epilepsia parcial continua, caracterizada por crisis parciales motoras de lado izquierdo con 20 mioclonías por minuto y hemiparesia derecha a quien se le aplicó

el mismo procedimiento, solo que a 2mA. El paciente mostró mejoría de la función motora, así como reducción en la frecuencia e intensidad de las convulsiones. Los pacientes no experimentaron efectos adversos secundarios.

Varga, *et al.,* [71] realizó un estudio con 5 pacientes pediátricos (6 a 11 años) con síndrome de puntas de onda continuas durante el sueño a los que se les aplicó tDCS para disminuir la actividad epileptiforme. El monitoreo EEG fue administrado por 2 días y la estimulación catodal 2mA@20min, fue aplicada como placebo el primer día y en modo activo el segundo día durante el foco epileptogénico. El estudio no encontró disminución en la actividad epileptiforme, pero sugirió que el principal efecto de la tDCS pudiera suprimir la propagación de la actividad epileptiforme, además mostró la seguridad del procedimiento en pacientes pediátricos.

Yook *et al.,* [69] publicó un caso exitoso de la aplicación de tDCS en una paciente femenina de 11 años con displasia cortical focal y epilepsia refractaria con un promedio de 8 convulsiones por mes. La tDCS 2mA@20min fue aplicada sobre el foco epiléptico por 5 días a la semana, durante 2 semanas. Dos meses luego de la intervención se reportaron únicamente 6 crisis y reducción en la intensidad de estas. La intervención fue repetida y dos meses de este segundo tratamiento se mostró una mejoría considerable a comparación de las 8 crisis al mes reportadas antes de iniciar el estudio. No se cambió la medicación.

Auvichayapat *et al.,* [70] realizó un ensayo clínico con 36 niños (6-15 años) con epilepsia parcial en una única sesión de tDCS (1mA@20min) y mostró que la tDCS es capaz de suprimir las descargas epileptiformes por 48 horas.

Assenza *et al.,* realizó un estudio clínico controlado por placebo y con cegado simple con dos pacientes a los cuales se les administró el tratamiento activo (1mA por 9 minutos) en el día 8 o 22. Se reportó una reducción de en el número de crisis de 75% para el paciente 1 y 50% para el paciente 2 [72].

Electroencefalografía en tDCS

El EEG es una técnica que permite registrar la actividad cerebral normal o anormal. El tiempo de registro generalmente es de 30 minutos y está caracterizada por su excelente resolución temporal [73]. En epilepsia es posible detectar áreas corticales que exhiben descargas hipersincrónicas en la forma de ondas de punta interictales o picos [74]. Estos elementos son denominados grafoelementos epileptiformes.

Los grafoelementos epileptiformes son actividad eléctrica anormal consistente en paroxismos de puntas, polipuntas, ondas agudas o complejos (punta-onda lenta, onda aguda-onda lenta), sean solos o combinados en regiones focales o generalizada [73].

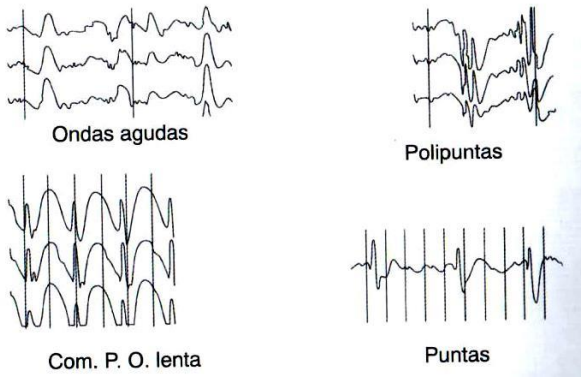


Fig.4. Algunos patrones de grafoelementos epileptiformes (figura tomada de [73]).

Existen dos combinaciones metodológicas de uso del EEG y la tDCS en la investigación clínica. EEG-tDCS: I) El método “offline”, consiste en realizar un EEG posterior a la tDCS para evaluar los efectos posteriores a largo y corto tiempo inducidos por tDCS y II) el método “online”, donde el EEG se realiza durante la tDCS para evaluar los cambios durante la polarización [75].

Dhamne *et al.,* [76] encontró una reducción en las bandas θ, α y β de EEG en ratas al aplicar un tratamiento de tDCS catodal con una corriente de 1mA, posterior a la inyección de pentilenetetrazol, corroborando la reducción de grafoelementos epileptiformes. Confirmando que la tDCS es efectiva en la reducción de actividad epiléptica en EEG.

Se han realizado trabajos donde se analizaron el EEG, previo y posterior a una estimulación catodal tDCS, de forma cualitativa en pacientes epilépticos usando el método “offline” desde 2006 [67] y más recientemente en 2013 [70]. Ambos trabajos mostraron una supresión en las descargas epileptiformes de EEG con efectos que perduraron por días o semanas luego de la tDCS.

De manera cuantitativa también se han realizado este tipo de trabajos, aunque no propiamente en pacientes epilépticos. Ardolino *et al.,* [77] reportó que la estimulación catodal tDCS incrementó la potencia en los espectros δ y θ mediante transformada rápida de Fourier (FFT, por sus siglas en inglés) y calculando el espectro de densidad de potencia mediante el método de Welch.

El método “offline” exige un control del tiempo entre la terminación de la tDCS y el inicio de la adquisición de señales, por lo que, a pesar de usar métodos cuantitativos de medición del espectro de potencia, el hecho de no controlar esa variable atenta contra la reproducibilidad del experimento. El uso de métodos “online” se ha propuesto para solucionar esta problemática, como en el caso del experimento realizado por Schestatsky *et al.,* [78], donde utilizan un novedoso dispositivo que puede aplicar EEG y tDCS al mismo tiempo, al cancelar dos canales de adquisición de señales y utilizarlos como estimulador.

Una problemática muy fuerte con los métodos “online”, que no se ha reportado en la literatura, es que esta clase de dispositivos que utiliza electrodos de EEG para estimular podría generar puntos de alta densidad de corriente, probablemente aumentando los efectos adversos reportados en la literatura. Otro detalle a considerar con este método es que la CD que entregan esta clase de dispositivos presenta siempre artefactos indeseados de corriente alterna (CA) [79], ya sea debido a la arquitectura de la fuente de alimentación, el lazo de control programado e interferencias de la línea. Muchas veces estos artefactos están en el orden de los mV. Si se toma en cuenta que las señales de EEG están en el orden de μV, los artefactos de CA pueden alterar la señal de EEG, aunque probablemente no saturar los amplificadores.

Definiendo la dosis de tDCS

Los efectos a largo plazo en las intervenciones de tDCS pueden durar más de una hora luego del final de la sesión. Se ha comprobado que dichos efectos son dependientes de la polarización, la duración de la corriente y la amplitud de esta [80, 81]. Los parámetros de estimulación han sido gradualmente ajustados para optimizar los efectos terapéuticos [82].

La dosis en cualquier forma de estimulación transcraneal se define como todos los parámetros del dispositivo de estimulación, los cuales pueden afectar al campo electromagnético generado en el cuerpo. En términos prácticos la carga total del estímulo, la energía total o la densidad de carga pueden describir la *dosis electromagnética*. La dosis electromagnética es fundamental en la generación de un campo eléctrico en la cabeza humana para producir respuesta a umbrales, cambios cognitivos y de comportamiento, mejora clínica, etc. [65]

Mediante la cuantificación de la corriente y voltaje transcraneales es posible calcular la dosis electromagnética de carga y energía totales, incluso con un perfil gráfico con respecto al tiempo:

$$Q(t) = \int_{t_1}^{t_2} I \, dt$$

$$E(t) = \int_{t_1}^{t_2} P \, dt = \int_{t_1}^{t_2} V \cdot I \, dt$$

El monitoreo de la carga eléctrica y la energía totales es típicamente hecho en terapia electroconvulsiva y aunque en tDCS se producen generalmente magnitudes de carga eléctrica mayores, el hecho de no producir potenciales de acción y solo una leve sensación cutánea [65] hace tolerable el uso de estos valores.

La carga eléctrica puede ser entregada con una combinación de diferentes valores de tiempo y corriente, obteniendo distintos efectos fisiológicos, pudiendo ser de utilidad en la selección de dosis subsecuentes, junto con otros parámetros de la dosis electromagnética [65]. La dosis electromagnética también puede ser un

parámetro para ofrecer mayor seguridad eléctrica si se pudieran comprobar los mismos efectos de las corrientes altas (~2mA) con amplitudes menores por mayor tiempo.

Iyer *et al.,* [83] encontró que la intensidad de corriente es una variable independiente y que los efectos en fluencia verbal al realizar tDCS de 1mA son más lentos que los observados a 2mA, siendo estos últimos más notorios, porque se estimuló más tiempo.

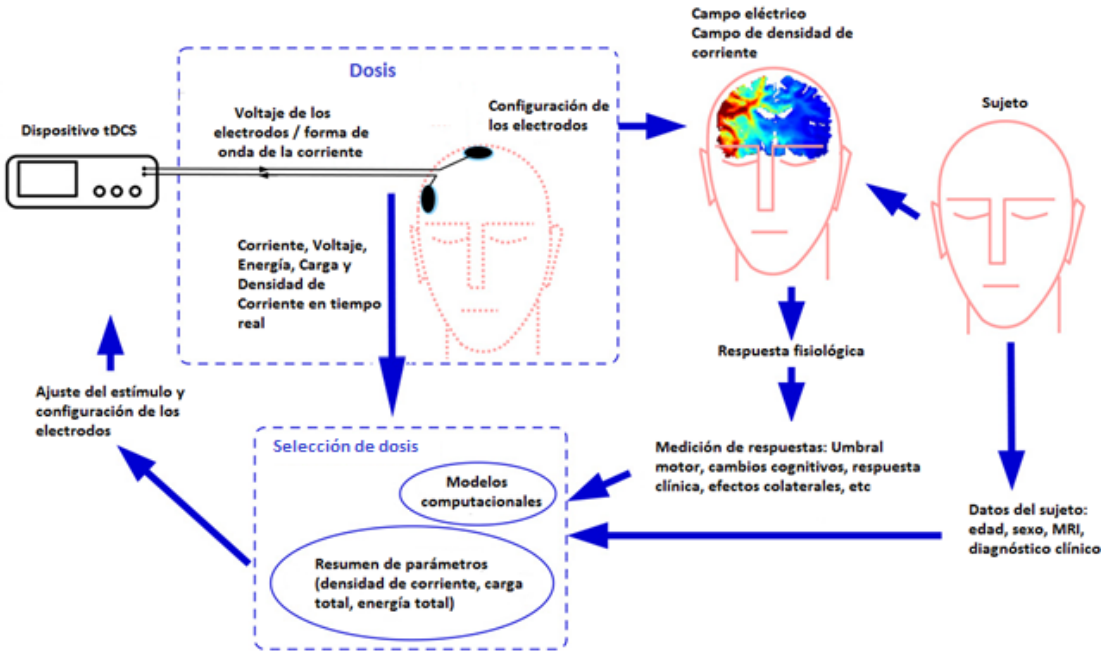


Fig. 5. A partir de la dosis electromagnética y sus efectos fisiológicos es posible ajustar el estímulo para la obtención de mejores resultados. Los parámetros de dosis electromagnética pueden cuantificarse directa o indirectamente mediante la medición en tiempo real. (Diagrama modificado de [65]).

A nuestro conocimiento no existe hasta el momento ningún estudio, donde se tome en cuenta la carga eléctrica como variable y se busque igualdad en efectos de dos parámetros equivalentes. Lo más cercano es lo reportado por Liebetanz et al., [84] quien evaluó el potencial anticonvulsivo de la tDCS en un modelo de epilepsia focal controlado mediante rampas de estimulación en ratas. Los autores encontraron que una corriente catodal de 100μA durante 60 minutos obtiene una elevación en el umbral de crisis (≥2), cuyos resultados son similares al paradigma

de 200μA durante 30 minutos. Los autores concluyeron que los efectos inducidos por la tDCS catodal dependen de la duración de la estimulación y de la amplitud de la corriente, pudiendo además estar relacionados con la inducción de alteraciones en la excitabilidad cortical; sugiriendo que la tDCS podría desempeñarse como una herramienta terapéutica en epilepsia parcial fármaco-resistente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los protocolos con tDCS catodal para epilepsia en humanos han mostrado ser más efectivos cuando la corriente eléctrica se acerca a los 2mA, pero la duración de la estimulación eléctrica es un parámetro importante que se debe considerar, debido a que puede causar daño al tejido cerebral al inducir hiperactividad, además pudiendo causar efectos adversos, como reacciones cutáneas, irritaciones de corta duración, comezón, dolor leve, quemaduras ligeras, fosfenos, enrojecimiento momentáneo y fatiga. La intensidad de corriente y el tiempo de estimulación deben ser ajustados para optimizar los efectos terapéuticos y reducir la probabilidad de efectos adversos moderados, descritos anteriormente.

Si se pudieran comprobar efectos estadísticamente similares con diferentes paradigmas de tDCS que contengan combinaciones de tiempo y corriente de estimulación diferentes, pero fueran equivalentes en carga eléctrica, podríamos afirmar que esta última es la causante de la neuromodulación en pacientes con epilepsia focal refractaria a fármacos antiepilépticos.

HIPÓTESIS

1. Los grupos de estimulación tDCS catodal activa mostrarán disminución estadísticamente significativa en el número las crisis epilépticas, el número de grafoelementos epileptiformes, además de diferencias significativas en las pruebas neuropsicológicas (Mini-Mental, Test de Barcelona Abreviado, Inventario de Depresión de Beck y QOLIE-31-P) al compararlos con los grupos placebo en pacientes de epilepsia focal refractaria.
2. Los resultados en disminución en el número de crisis, el número grafoelementos epilépticos, además de los resultados de las pruebas neuropsicológicas, en pacientes de epilepsia focal refractaria no mostrarán diferencias estadísticamente significativas en los grupos de tDCS catodal activa de 1mA@20min y 2mA@10min, (ambos equivalentes en carga eléctrica).

OBJETIVOS

Objetivo general:

Demostrar diferencias entre tratamientos activo y placebo en la estimulación tDCS catodal y determinar la bio-equivalencia de dos paradigmas de estimulación tDCS catodal activa, equivalentes en carga eléctrica total, tiene una eficacia similar en disminuir la frecuencia de crisis epilépticas y grafoelementos epileptiformes, además de mejorar los resultados en el Test de Barcelona Abreviado, el Inventario de Depresión de Beck y el Test de Calidad de Vida QOLIE-31-P, en pacientes con epilepsia focal resistente a FAEs.

Objetivos específicos:

1. Diseñar y construir un dispositivo que mida la corriente y el voltaje transcraneales con una frecuencia de muestreo de 1Hz, los envíe vía Bluetooth a un celular con la aplicación Bluetooth Spp Pro y el archivo .txt generado sea graficado en LabVIEW 2012 (National Instruments, Dallas, Texas, EUA).

2. Diseñar un programa en LabVIEW 2012 (National Instruments, Dallas, Texas, EUA) para el análisis de los datos de voltaje y corriente transcraneales que obtenga el valor de la carga eléctrica.

3. Determinar en cada paciente el estado neuropsicológico a través de las pruebas Mini Mental, inventario de depresión de Beck y Test de Barcelona Abreviado para determinar el estado cognitivo, emocional y el estado de las memorias verbal, visual-espacial, lenguaje y funciones ejecutivas en pre y post test.

4. Cuantificar el número de grafoelementos epileptiformes y pedir a los pacientes que lleven una bitácora de crisis epilépticas. En ambas mediciones se comparan las mediciones previa y posterior al periodo de tratamiento.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Criterios de inclusión:

- Escolaridad primaria o superior.
- Edad mayor o igual a 18 y menor a 65 años.
- Tener un tratamiento antiepiléptico con 2 o más FAEs.
- Epilepsia focal, con una ocurrencia de crisis mayor a 2 eventos por mes a pesar del uso de FAEs durante los últimos 12 meses.
- Adecuado cumplimiento del tratamiento antiepiléptico establecido durante los 12 meses anteriores.
- Firma de la carta de consentimiento informado.
- No padecer enfermedades cutáneas en el cuero cabelludo.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con pseudocrisis.
- Pacientes con craniectomía previa.
- Infección activa local en el cráneo.
- Implantes electrónicos y metálicos.
- Pacientes con epilepsia multifocal.
- Pacientes embarazadas o en lactancia.
- Pacientes en condiciones médicas crónicas agudizadas o agudas
- Pacientes fuera del rango de edad establecido.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio clínico

Es un estudio clínico fase II, comparativo, longitudinal, cegado simple, aleatorizado, controlado por placebo de 4 brazos (2 activos y 2 placebo) llevado a cabo en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNN). A ningún paciente se le retiró su tratamiento farmacológico. En el anexo 2 se muestra el diagrama del diseño experimental.

Se realizó una aleatorización por estratificación por bloques de 4 grupos (μ=6) a 24 pacientes voluntarios con epilepsia focal resistente a FAEs del INNN. La asignación y características de cada gripo se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 1. Asignación de grupos en el protocolo de investigación

Grupo	Parámetros tDCS catodal
A	2mA@10 minutos (activo)
B	1mA@20 minutos (activo)
C	2mA@10 minutos (sham)
D	1mA@20 minutos (sham)

Los pacientes estuvieron exentos del pago de consultas médicas de epilepsia relacionadas con el protocolo de investigación (con el Dr. Daniel San Juan Orta), aplicación de la terapia tDCS, EEGs y pruebas neuropsicológicas (antes y después del tratamiento). El protocolo fue aprobado por los Comités de Ética en Investigación, e Investigación Clínica del INNN. No de registro 05/16 (Anexo 4).

Construcción del prototipo para la medición de voltaje y corriente transcraneales

La cuantificación del voltaje y la corriente fue realizada con un dispositivo diseñado especialmente para este fin (descrito a detalle en el anexo 3).

Primeramente se construyó un prototipo (primeramente *protoboard*, posteriormente *perfboard*) y posteriormente las tarjetas del circuito impreso. El circuito muestrea los valores de corriente (I_{sense}) y voltaje transcraneal (V_{sense}), tomando en cuenta el principio de aislamiento de la línea y la mínima interferencia en la corriente de estimulación. La medición de corriente se hace a través del circuito integrado LT1787 (Linear Technology, Milpitas, California, EU), que induce un máximo de 50µV en la línea de medición [85]. Cada segundo digitaliza los valores con un convertidor análogo-digital de 10 bits dentro del microcontrolador (ATMEGA328, Atmel Corporation, San José, CA, EUA) y envía los datos por su puerto UART hasta módulo Bluetooth HC-06 (DSD Technologies, Shenzhen, China). Un celular con Android (Wizard, Tmovi, México, D.F.) recibie los datos meditante la app de libre acceso Bluetooth Spp Pro. Esta aplicación además convierte los datos en un archivo .txt. El archivo .txt se exporta a LabVIEW 2012 (National Instruments, Dallas, Texas, EUA) vía correo electrónico. La alimentación del circuito se realiza mediante una batería recargable MG-255 (Steren, México, DF), de 9V@2Ah. Es importante mencionar que el circuito fue calibrado usando un multímetro Fluke 289 (Everett, WA, USA), propiedad del Departamento de Bioingeniería Hospitalaria del INNN, con certificado de calibración AE0975-2015 de la compañía CapéL (México, D.F.).

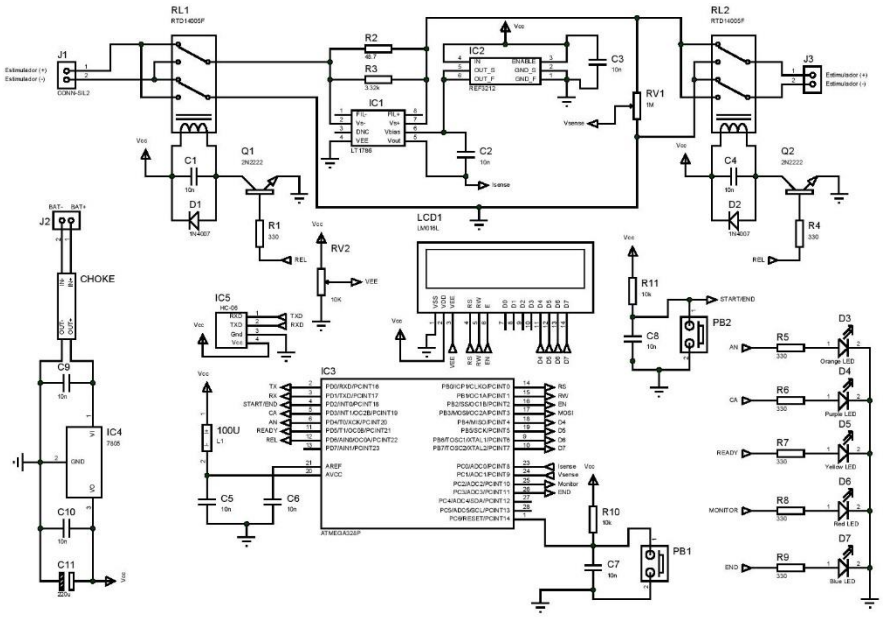


Fig. 6. Diagrama del circuito de medición (para mayor detalle revisar anexo 3).

Perfil sociodemográfico y neuropsicológico de los pacientes

Se obtuvieron los parámetros sociodemográficos edad, sexo, edad de inicio de las crisis, foco epiléptico (diagnosticado en estudios de EEG), número y tipo de FAE de los pacientes.

Pruebas neuropsicológicas

Previamente y posterior al tratamiento de estimulación eléctrica transcraneal, una licenciada en psicología, con experiencia en neuropsicología (Lic. Carol M. Zamora Jarquín), realizó las siguientes evaluaciones.

OBJETIVO	PRUEBA NEUROPSICOLÓGICA
Estado cognitivo	Examen Mini Mental
Calidad de vida general	QOLIE-31-P
Estado emocional	Inventario de Depresión de Beck (IDB)
Memorias verbal y visual-espacial, lenguaje, funciones ejecutivas	Test de Barcelona Abreviado (TB-A)

Tabla 2. Pruebas Neuropsicológicas

EEG y cuantificación de grafoelementos epileptiformes

El electroencefalógrafo usado para el registro de la actividad cerebral fue un Medicid Fenix (Neuronic, La Habana, Cuba), propiedad de la UAM Lerma.

Se muestrearon 30 minutos de manera previa y posterior a cada estimulación tDCS (f_s=200Hz) utilizando el montaje 10-20.

Al guardar una adquisición de EEG, el software de Neronic genera un archivo de cinco formatos (*.cdc, .inf, .mrk, .pat, .plg*), los cuales pueden ser convertidos a formato europeo de datos .rec mediante el software Neuronic Conversor de EEG, mostrado en la figura 8.

Debido a que el formato .rec no puede abrirse en todos los softwares de lectura de bioseñales y la conversión no permite hacer cambios de montaje (longitudinal y transversal). Se optó por desarrollar un programa en LabVIEW 2012 (National Instruments, Dallas, Texas, EUA), donde a través de su módulo Biomedical Workbench se pudiera hacer la conversión del archivo con extensión .rec a .tdms y de este último hacer la conversión a .edf en montajes longitudinal y transversal, respetando los estándares de las configuraciones del Sistema Internacional 10-20 de la American Clinical Neurophysiology Society [86].

Con los datos obtenidos, un neurofisiólogo (Dr. Iván Castro Macías) buscó y contó visualmente los grafoelementos epilépticos en el EEG.

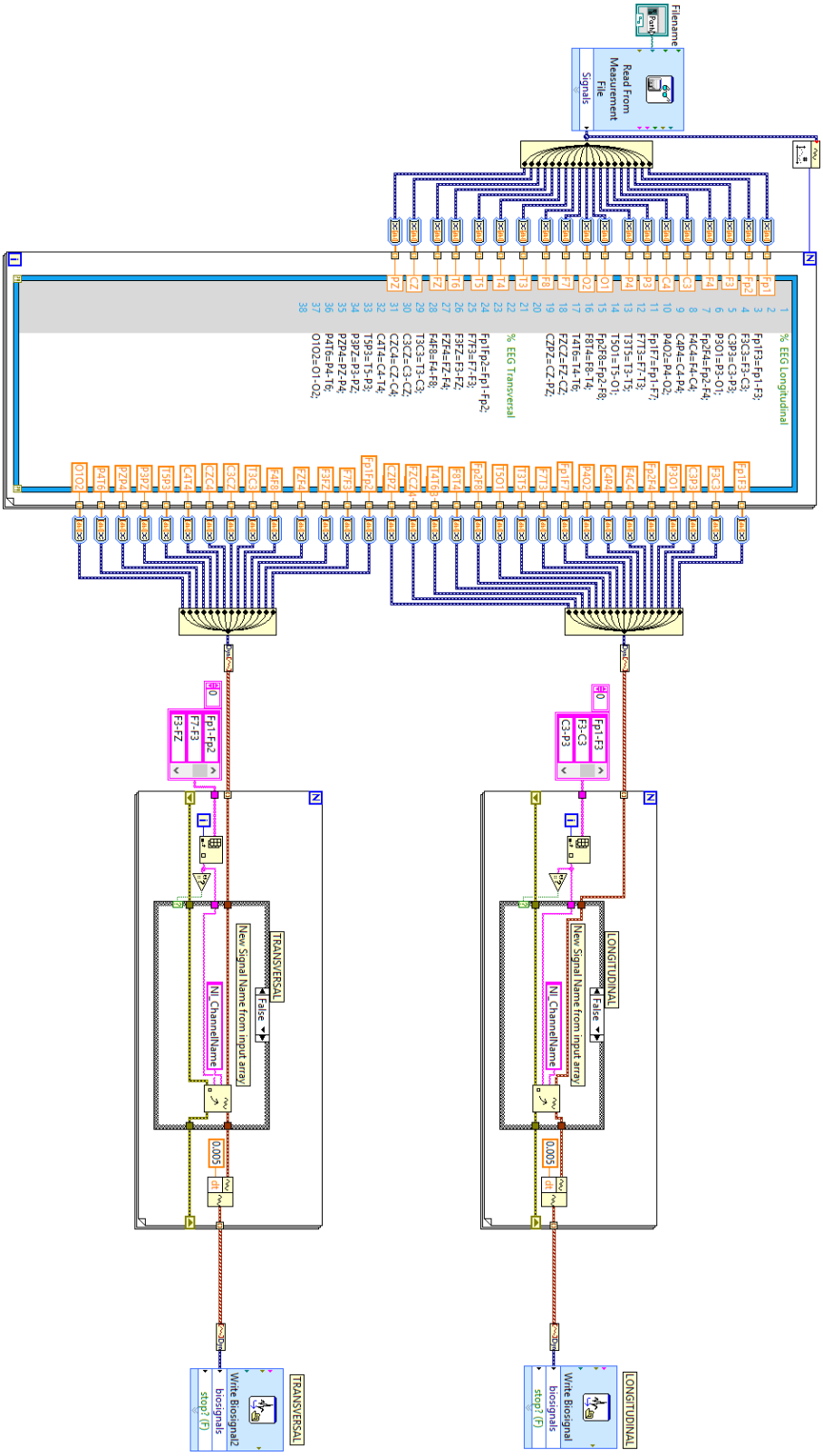


Fig. 7. Programa en LabVIEW 2012 que convierte .tdms a .edf. La conversión de .rec a .tdms se hace mediante el convertidor de archivos de la extensión Biomedical Workbench.

Estimulación tDCS

El estimulador de tDCS que se usó es un tDCS Stimulator (TCT Research, Hong Kong, China) cuyos electrodos (ánodo de 9x6.5cm y cátodo de 5x4.5 cm) fueron de caucho envuelto en esponja, propiedad del Dr. Daniel San Juan.

El cátodo del estimulador se colocó sobre el foco epiléptico y el ánodo en una zona silenciosa alejada del foco, pero dentro del mismo cráneo: en los pacientes cuyo foco se encontró en los lóbulos temporales, se colocó el ánodo sobre la corteza dorsolateral prefrontal del hemisferio opuesto; en los pacientes cuyo foco epileptogénico fue ubicado en el lóbulo frontal, el ánodo se colocaba en el temporal del hemisferio opuesto.

Para las estimulaciones de los grupos activo, se programó el dispositivo tDCS para generar una rampa de corriente de 30 segundos antes de iniciar la estimulación *per se*. Al finalizar el procedimiento, el estimulador genera una rampa de corriente descendente de 2 segundos, sin posibilidad a ser modificado el tiempo.

Debido a que el estimulador no cuenta con modo *sham*, En estos grupos se generaron rampas de 30 segundos al inicio y al final del tiempo previsto de estimulación, manteniendo el estimulador apago (de manera discreta) en el tiempo correspondiente a la estimulación *per se*.

Un ejemplo similar de cómo se realizó el procedimiento de estimulación puede verse en la siguiente liga: http://www.jove.com/video/2744/electrode-positioning-montage-transcranial-direct-current.

Cuantificación de crisis epilépticas

Al finalizar de cada visita se pidió a los pacientes y familiares que durante 14 días llevasen un registro del número de crisis epilépticas en una bitácora que se les proporcionó, donde se debieron anotar la fecha y descripción de cada crisis.

Evaluación de la seguridad del tratamiento tDCS

Todas las intervenciones se llevaron a cabo siguiendo el protocolo de seguridad sugerido por Loo*, et al.*, [82]:

1. Antes de su inclusión, y nuevamente antes de cada estimulación, los pacientes declararon una vez más si padece alguna enfermedad cutánea o está bajo algún tratamiento tópico que pudiera causarle irritación. En caso de ser afirmativo se procede excluir al paciente del protocolo de investigación.
2. La piel bajo los electrodos debe ser revisada en búsqueda de cortadas, lesiones, salpullido o enfermedades cutáneas. En caso de ser afirmativo se procede a excluir al paciente del protocolo de investigación.
3. La piel donde se colocaron los electrodos se limpia con una torunda con alcohol, teniendo cuidando de no generar efectos abrasivos.
4. Se colocaron sobre los sitios de estimulación los electrodos de caucho conductivo desinfectados, cubiertos con una esponja limpia mojada con solución salina. Los electrodos fueron fijados con bandas elásticas para asegurar el mejor contacto superficial posible.
5. La estimulación no procedió si la medición de la impedancia arrojó valores fuera de los límites que recomienda el fabricante del dispositivo tDCS.
6. Al iniciar la estimulación se pidió al sujeto reportar inmediatamente sensaciones de dolor, comezón, hormigueo o alguna otra en cualquier momento durante la estimulación.
7. Si el paciente tuvo sensaciones de dolor en los sitios donde están los electrodos se procedió a agregar una pequeña cantidad de solución salina (aproximadamente 4ml) a la(s) esponja(s), teniendo cuidado de no mojar el cabello adyacente, incrementando el área de estimulación. Si el dolor persiste, la estimulación debe ser detenida y se revisan los sitios de colocación de los electrodos.
8. Al finalizar la estimulación se revisó la piel donde se colocaron los electrodos en busca de daño cutáneo o enrojecimiento.

9. Los electrodos de caucho, las esponjas y la banda elástica fueron lavados con una solución desinfectante.

Al finalizar la estimulación se llevó a cabo el cuestionario sobre efectos adversos descrito por Brunoni *et al.*, [87], incluido en el anexo 5.

Instituciones participantes

El estudio contó con la tutoría de los doctores Daniel San Juan Orta (Jefe del Departamento de Investigación Clínica del INNN), León Morales Quezada (*Associate Research Director at The Neuromodulation Center, Spaulding Rehabilitation Hospital*, Boston, MA, EUA) y Gustavo Pacheco López (Departamento de Ciencias de la Salud, UAM-Lerma).

Se contó con la asistencia técnica del Ing. Hugo Guerrero García (Departamento de Bioingeniería Hospitalaria del INNN), el Dr. Carlos Trenado (Universitätsklinikum Düsseldorf), Lic. en Psicología Carol Marina Zamora Jarquín (clínica de neuropsicología INPI), la psicóloga Ingrid Monserrat Juárez Rodríguez (UNAM) y del Dr. Jaime Iván Castro Macías (Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío).

Otros miembros que participaron en el reclutamiento de pacientes y adquisición de datos fueron los estudiantes de medicina Gabriel Santos (Universidad Autónoma de Guanajuato), Ernesto Elizondo, Héctor Zúñiga (Universidad Autónoma de Nayarit), Axel Hernández (Instituto Politécnico Nacional) y Gerardo Reyes (Universidad de Monterrey).

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se utilizó el software *open-source* RKWard (http://rkward.kde.org)**,** basado en lenguaje R.

Se utilizó estadística descriptiva para las variables sociodemográficas (edad, sexo, edad de inicio de las crisis, foco epiléptico, número y tipo de FAE). Para calcular los intervalos de confianza (95%) se utilizó una distribución t para n<30, cuyos detalles se encuentran en [88].

De acuerdo a los lineamientos CONSORT, se usó análisis por intención a tratar [88, 89], debido a la superioridad que ofrece para evitar sesgo [90]. El análisis por intención a tratar sugiere la utilización de métodos de imputación de datos para tratar con el problema de los datos perdidos [89, 91]. Se decidió utilizar el método de imputación múltiple por ecuaciones encadenadas (MICE, por sus siglas en inglés) [92], basado en el método de emparejamiento predictivo de la media (*predictive mean matching*) y utilizando 5 imputaciones múltiples con 50 iteraciones.

Posteriormente se realizaron las pruebas de normalidad de datos de Shapiro-Wilks y la prueba de homocedasticidad de Levene.

Los datos que no tendían a una distribución normal, se intentaron normalizar por la transformación de Box-Cox [93], un método basado en la idea de tener un rango de transformaciones de potencia (λ) para mejorar la eficacia en normalizar variables sesgadas a la izquierda o derecha [94]:

$$y_t^{\lambda} = \begin{cases} \dfrac{y_i^{\lambda} - 1}{\lambda} & donde\ \lambda \neq 0; \\ \log_e(y_i)\ donde\ \lambda = 0. \end{cases}$$

En las pruebas neuropsicológicas se utilizó t-pareada o prueba de signos de Wilcoxon para estudiar los efectos entre sujetos. Se utilizaron sus respectivas no pareadas para las pruebas comparativas entre grupos.

Debido a la falta de normalidad de los datos para estudiar los efectos en las pruebas de mediciones repetidas en los conteos de crisis epilépticas y los grafoelementos epileptiformes, pese a intentar Box-Cox, se utilizó la prueba de Friedman y prueba con rangos de signo de Wilcoxon no pareada para las comparaciones entre grupos.

RESULTADOS

Perfil sociodemográfico general de la población

Se reclutaron un total de 24 pacientes (45.8% mujeres) con una edad promedio de 35.29 ±9.27 años (rango 20 a 55 años). Concluyeron todo el estudio 19 pacientes. A continuación, se muestra el diagrama de flujo del protocolo de investigación clínica:

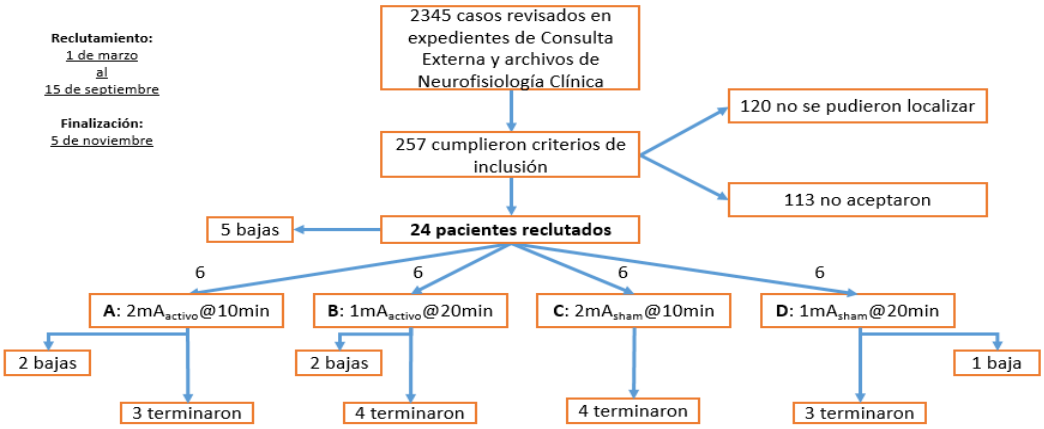


Fig. 8. Flujograma del protocolo de investigación clínica.

A continuación, se muestran los casos presentados:

TABLA 3. CASOS DE FOCOS EPILÉPTICOS EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

FRONTAL-CENTRAL DERECHO	1
FRONTAL-CENTRAL IZQUIERDO	2
FRONTAL-TEMPORAL DERECHO	1
FRONTAL-TEMPORAL IZQUIERDO	1
FRONTAL DERECHO	1
FRONTAL-IZQUIERDO	2
TEMPORAL-OCCIPITAL DERECHO	1
TEMPORAL DERECHO	8
TEMPORAL IZQUIERDO	7

Perfil sociodemográfico por grupo

La tabla 4 muestra los datos clínicos por cada grupo (μ=6):

TABLA 4. PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO POR GRUPO

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
EDAD (AÑOS)	34.83±5.84	37.33±8.28	42.4±11.72	35.5±12.07
RANGO (AÑOS)	29-46	26-48	20-49	25-55
#MUJERES/#HOMBRES	2/4	1/5	4/2	4/2
# FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS				
2	3	2	3	3
3	2	4	2	3
4	0	0	1	0
5	1	0	0	0

A continuación, se muestra la distribución de casos de focos epilépticos por grupo:

Tabla 5. Casos de focos epilépticos por grupo.

	A	B	C	D
Frontal-central derecho	1	0	1	0
Frontal-central izquierdo	0	0	0	1
Frontal-temporal derecho	1	0	0	1
Frontal-temporal izquierdo	0	0	0	0
Frontal derecho	0	1	0	0
Frontal-izquierdo	2	0	0	0
Temporal-occipital derecho	0	0	0	1
Temporal derecho	1	5	1	1
Temporal izquierdo	1	0	4	2

Pruebas neuropsicológicas

1. COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS ACTIVO Y SHAM

Para llevar a cabo este análisis, se conformaron dos nuevos grupos a partir de los primeros cuatro: Activo=A+B y Sham=C+D. A continuación, se muestran sus promedios e intervalos en las diferentes pruebas neuropsicológicas llevadas a cabo:

		Activo_pre	Activo_post	Sham_pre	Sham_post
Mini-Mental	Promedio	25.08±3.44	24.66±3.74	25.41±3.02	24.83±3.66
	IC	22.89 a 27.27	22.28 a 27.04	23.49 a 27.34	22.5 a 27.16
Inventario de Depresión de Beck	Promedio	17.08±13.05	15±13.05	20.91±12.46	18.66±11.51
	IC	8.78 a 25.37	6.7 a 23.29	12.99 a 28.83	11.35 a 25.98
QOLIE31-P	Promedio	50.15±11.7	54.97±17.02	53.19±7.75	50.7±14.83
	IC	42.72 a 57.59	44.16 a 65.79	48.26 a 58.12	41.27 a 60.13
Test de Barcelona Abreviado	Promedio	68.08±6.4	69.16±4.52	69.16±6.88	70.83±5.02
	IC	64.01 a 72.15	66.28 a 72.04	64.79 a 73.54	67.64 a 74.02

Tabla 6. Estadística descriptiva de los grupos Activo y Sham

En la figura 9 se muestran las gráficas de cajas respectivas a cada prueba neuropsicológica, mostrando los grupos Activo y Sham en pre-test y post-test:

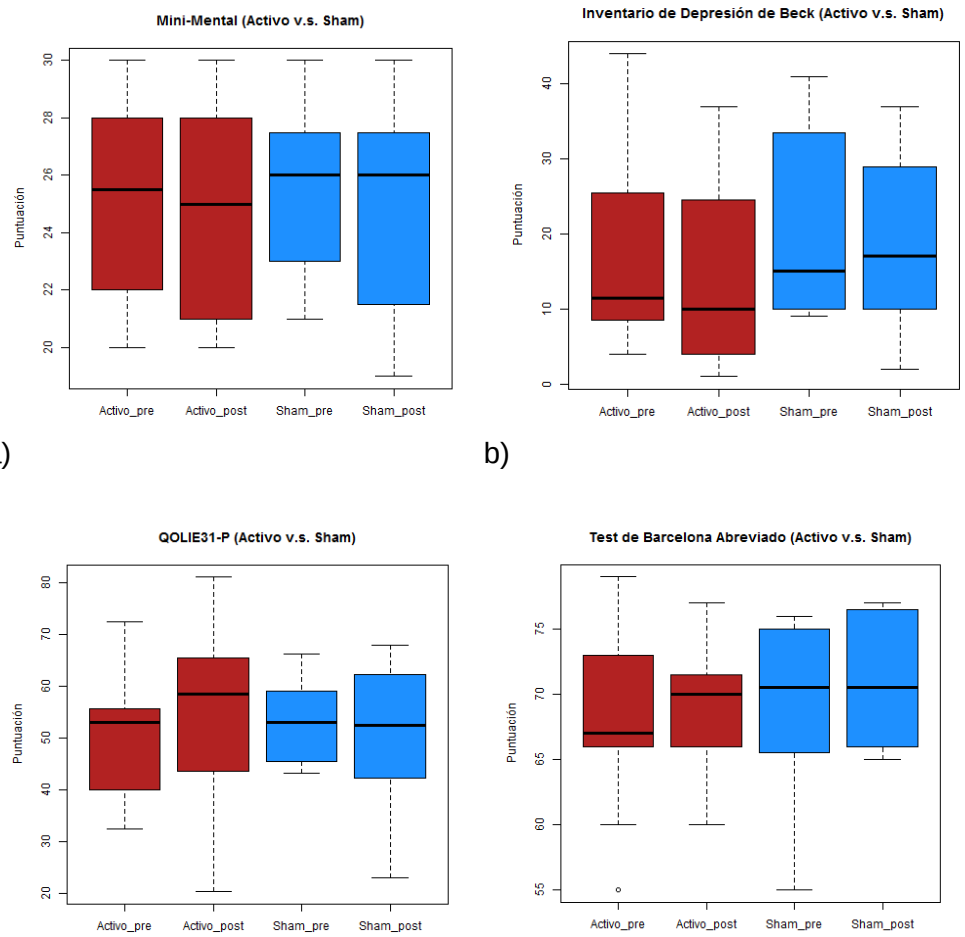


Fig. 9. Gráficas de caja de cada prueba neuropsicológica realizada en el protocolo, mostrando pre-test y post-test en ambos grupos, Activo y Sham: a) Mini-Mental, b) Inventario de Depresión de Beck, c) QOLIE31-P y d) Test de Barcelona Abreviado.

Se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y la prueba de homocedasticidad de Levene:

Prueba	Método estadístico	Parámetro	Grupo			
			Activo_pre	Activo_post	Sham_pre	Sham_post
Mini-Mental	Shapiro-Wilk	W	0.92	0.86	0.93	0.92
		p	0.3665	0.05979	0.4831	0.3681
	Levene	df	3,44			
		F	0.3492			
		p	0.7899			
Inventario de Depresión de	Shapiro-Wilk	W	0.83	0.87	0.82	0.95
		p	0.02155	0.06579	0.01663	0.6662

Beck	Levene	df	3,44			
		F	0.0244			
		p	0.9948			
QOLIE31-P	Shapiro-Wilk	W	0.95	0.96	0.94	0.92
		p	0.6751	0.8922	0.5437	0.2993
	Levene	df	3,44			
		F	1.7625			
		p	0.1682			
Test de Barcelona Abreviado	Shapiro-Wilk	W	0.94	0.96	0.88236	0.85292
		p	0.5892	0.8313	0.09398	0.0399
	Levene	df	3,44			
		F	0.8699			
		p	0.4639			

Tabla 7. Pruebas de normalidad y homogeneidad de varianzas para los grupos Activo y Sham en pre y post test.

a) Prueba de mediciones repetidas en el grupo Activo

Para comprobar diferencias estadísticamente significativas en el grupo Activo entre pre-test y post-test se procede a llevar a cabo pruebas de t pareada para todos los test neuropsicológicos, a excepción del Inventario de Depresión de Beck:

t-test para muestras pareadas						
Variables	Media estimada	Df	t	p	IC 95%	
Mini-Mental	-0.4166667	11	-0.368332	0.7196159	-2.906478	2.073144
QOLIE31-P	4.819167	11	0.9781494	0.3490228	-6.024692	15.66303
Test de Barcelona Abreviado	1.083333	11	1.131895	0.2817505	-1.023224	3.18989

Tabla 8. Resultados del t-test para Mini-Mental, QOLIE31-P y Test de Barcelona Abreviado en las mediciones repetidas del grupo Activo.

Se procedió a utilizar el método de transformación de Box-Cox en el Inventario de Depresión de Beck para normalizar los datos. Con $\lambda=0.2626263$ se obtiene homogeneidad de varianzas ($F(1,22)=1.03$, $p=0.3207$) y normalidad en ambos,

Activo_post (W=0.94, p=0.6141) y Activo_pre (W=0.92, p=0.3462), por lo que se puede realizar una prueba t para muestras pareadas:

t-test para muestras pareadas						
Variables	Media estimada	df	t	p	IC 95%	
Inventario de Depresión de Beck	-0.5329898	11	-1.195796	0.2569177	-1.514013	0.448033

Tabla 9. Resultados del t-test para Mini-Mental en las mediciones repetidas del grupo Activo.

b) Prueba de mediciones repetidas en el grupo Sham

Para comprobar diferencias estadísticamente significativas en el grupo Sham entre pre-test y post-test se procede a llevar a cabo pruebas de t pareada para el Mini-Mental y el QOLIE31-P:

t-test para muestras pareadas						
Variables	Media estimada	df	t	p	IC 95%	
Mini-Mental	-0.5833333	11	-0.426509	0.6779639	-3.593603	2.426936
QOLIE31-P	-2.4875	11	-0.471039	0.6468159	-14.11063	9.135625

Tabla 10. Resultados del t-test para Mini-Mental y QOLIE31-P en las mediciones repetidas del grupo Sham.

Se utilizó Box-Cox en los datos del Test de Barcelona Abreviado y el Inventario de Depresión de Beck, obteniéndose la mejor transformación posible para Beck $\lambda=0.5$, equivalente a la transformación de raíz cuadrada, pero no se obtuvo normalidad (W=0.84, p=0.03429); para el test de Barcelona tampoco se obtuvo normalidad (W=0.84, p=0.03031) con la mejor transformación dada por Box-Cox: $\lambda=4.3$. Se procedió a llevar a cabo una prueba no pareada de Wilcoxon:

Suma de rangos con signo de Wilcoxon no pareada con corrección de continuidad para muestras pareadas						
Test	Variables	V	p	Diferencia en localización	IC 95%	
Inventario de	Sham_pre	13.5	0.168253	-3.999955	-8.499955	5.49998

Depresión de Beck	Sham_post		3			9
Test de Barcelona Abreviado	Sham_pre Sham_post	35.5	0.1337698	1.999982	-0.9999396	5.999984

Tabla 11. Resultados de la prueba de Wilcoxon para Inventario de Depresión de Beck y Test de Barcelona Abreviado en las mediciones repetidas del grupo Sham.

c) Diferencias entre los grupos Activo y Sham en post-tratamiento

Se llevó a cabo pruebas de t no pareadas asumiendo homocedasticidad para todos los test neuropsicológicos, a excepción del Test de Barcelona Abreviado:

t-test para muestras no pareadas							
Test	Variables	Medias	df	t	p	IC 95%	
Mini-Mental	Activo_post	24.66667	22	-0.1101267	0.9133073	-3.305283	2.97195
	Sham_post	24.83333					
Inventario de Depresión de Beck	Activo_post	15	22	-0.7297304	0.4732539	-14.08723	6.753895
	Sham_post	18.66667					
QOLIE31-P	Activo_post	54.97833	22	0.6555456	0.5189136	-9.245712	17.79238
	Sham_post	50.705					

Tabla 12. Resultados de la prueba t para Mini-Mental, Inventario de Depresión de Beck y QOLIE31-P en las comparaciones post-tratamiento de Activo y Sham.

La transformación Box-Cox obtuvo la mejor transformación posible en λ=1, lo que sería igual a no transformar los datos. Se utilizó prueba de suma de rangos con signo de Wilcoxon no pareada con corrección de continuidad:

Suma de rangos con signo de Wilcoxon no pareada con corrección de continuidad						
Test	Variables	W	p	Diferencia en localización	IC 95%	
Test de Barcelona Abreviado	Activo_post Sham_post	60	0.5015604	-1.000007	-6.999916	3.000002

Tabla 13. Resultados de la prueba de Wilcoxon para el Test de Barcelona Abreviado en las comparaciones post-tratamiento de Activo y Sham.

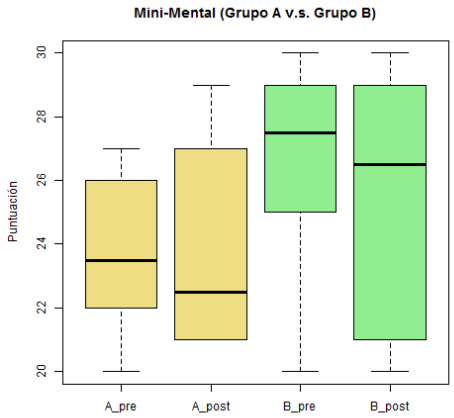
2. COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS ACTIVO (A y B)

Se realizó el análisis de las puntuaciones de las evaluaciones neuropsicológicas por grupo. Los promedios e ICs para cada prueba se muestran a continuación:

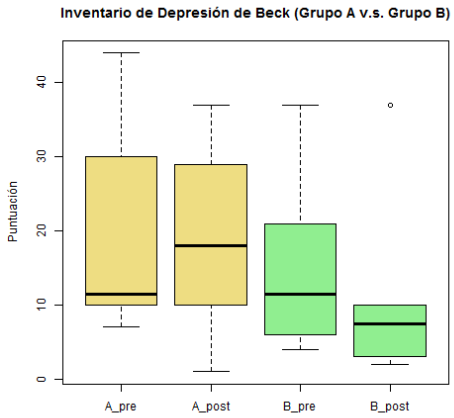
		A_pre	A_post	B_pre	B_post
Mini-Mental	Promedio	23.66±2.73	23.83±3.48	26.5±3.72	25.5±4.13
	IC	20.79 a 26.53	20.17 a 27.49	22.58 a 30.41	21.15 a 29.84
Inventario de Depresión de Beck	Promedio	19±14.72	18.83±12.95	15.16±12.22	11.16±13.1
	IC	3.54 a 34.45	5.23 a 32.42	2.33 a 27.99	-2.58 a 24.92
QOLIE-31-P	Promedio	53.22±12.32	57.14±16.07	47.09±11.27	52.81±19.18
	IC	40.29 a 66.16	40.27 a 74.01	35.25 a 58.92	32.67 a 72.94
Test de Barcelona Abreviado	Promedio	66.5±4.18	67.66±2.33	69.66±8.16	70.66±5.85
	IC	62.1 a 70.89	65.21 a 70.12	61.09 a 78.23	64.52 a 76.81

Tabla 14. Estadística descriptiva de las pruebas neuropsicológicas en las mediciones previa y posterior de los grupos A y B.

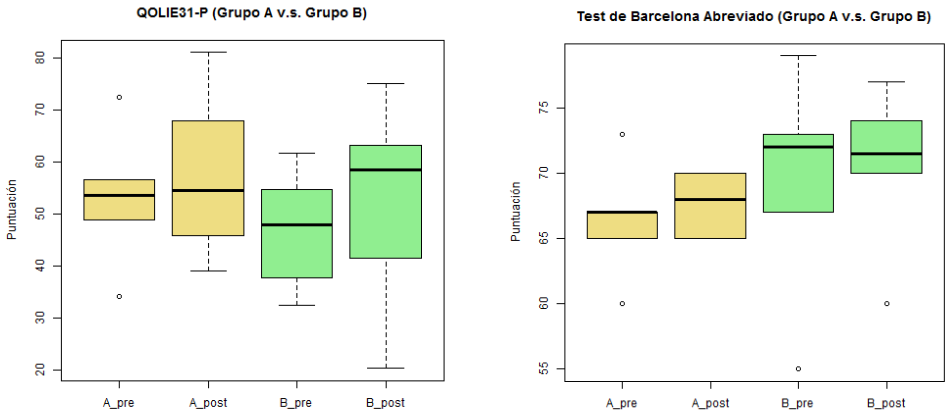
La figura 10 muestra las gráficas de cajas respectivas a cada prueba neuropsicológica, mostrando los grupos Activo y Sham en pre-test y post-test:



a)



b)



c) d)

Fig. 10. A) Diagrama de cajas de los grupos activo (A y B) de A) Mini-Mental; B) Inventario de Depresión de Beck; C) QOLIE-31-P y D) Test de Barcelona Abreviado.

Se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y la prueba de homocedasticidad de Levene. La tabla 15 muestra los resultados obtenidos.

Prueba	Método estadístico	Parámetro	Grupo			
			A_pre	A_post	B_pre	B_post
Mini-Mental	Shapiro-Wilk	W	0.92	0.82	0.87	0.89
		p	0.5705	0.1013	0.2658	0.3638
	Levene	df	3,44			
		F	0.1961			
		p	0.8985			
Inventario de Depresión de Beck	Shapiro-Wilk	W	0.8	0.99	0.87	0.72
		p	0.06177	0.9917	0.2336	0.01058
	Levene	df	3,44			
		F	0.2364			
		p	0.8705			
QOLIE31-P	Shapiro-Wilk	W	0.95	0.92	0.94	0.92
		p	0.7411	0.5305	0.7089	0.514
	Levene	df	3,44			
		F	0.0705			
		p	0.9754			
Test de Barcelona Abreviado	Shapiro-Wilk	W	0.9	0.84	0.89	0.88
		p	0.4321	0.1332	0.3568	0.2959
	Levene	df	3,44			

		F	1.4901
		p	0.2304

Tabla 15. Resultados de la prueba de Shapiro-Wilk y Levene de las pruebas neuropsicológicas en las mediciones previa y posterior de los grupos A y B.

a) Prueba de mediciones repetidas en el grupo A

Para comprobar diferencias estadísticamente significativas en el grupo A entre pre-test y post-test se procede a llevar a cabo pruebas de t pareada para todos los test neuropsicológicos:

t-test para muestras pareadas						
Variables	Media estimada	df	t	p	IC 95%	
Mini-Mental	0.1666667	5	0.07980869	0.9394852	-5.20155	5.534883
Inventario de Depresión de Beck	-0.1666667	5	-0.0512854	0.9610839	-8.520508	8.187175
QOLIE31-P	3.918333	5	0.4721014	0.6567399	-17.4169	25.25357
Test de Barcelona Abreviado	1.166667	5	1.025428	0.3521871	-1.757978	4.091312

Tabla 16. Resultados de las pruebas de mediciones repetidas en el grupo A.

b) Prueba de mediciones repetidas en el grupo B

Para comprobar diferencias en el grupo B entre pre-test y post-test se procede a llevar a cabo pruebas de t pareada para todos los test neuropsicológicos, a excepción del Inventario de Depresión de Beck:

t-test para muestras pareadas						
Variables	Media estimada	df	t	p	IC 95%	
Mini-Mental	-1	5	-0.9393364	0.390684	-3.736593	1.736593

QOLIE31-P	5.72	5	0.9329174	0.3936861	-10.04102	21.48102
Test de Barcelona Abreviado	1	5	0.6048584	0.571671	-3.24989	5.24989

Tabla 17. Resultados de las pruebas de mediciones repetidas en el grupo B para el Mini-Mental, QOLIE31-P y Test de Barcelona Abreviado.

Se procedió a utilizar el método de transformación de Box-Cox en los datos del Inventario de Depresión de Beck para normalizar los datos de B_post, obteniendo que la mejor transformación posible es λ=-0.1, obteniendo normalidad en B_post (W=0.96, p=0.8506) y manteniéndola en B_pre (W=0.98, p=0.9536).:

t-test para muestras pareadas						
Variables	Media estimada	df	t	p	IC 95%	
Inventario de Depresión de Beck	-0.4303011	5	-1.521336	0.1886603	-1.157375	0.2967733

Tabla 17. Resultado de la pruebas de mediciones repetidas del Inventario de Depresión de Beck del grupo B.

c) Diferencias en los grupos A y B en las mediciones post-test

Se procede a llevar a cabo pruebas de t no pareadas asumiendo homocedasticidad para todos los test neuropsicológicos, a excepción del Inventario de Depresión de Beck:

t-test para muestras no pareadas							
Test	Variables	Medias	df	t	p	IC 95%	
Mini-Mental	A_post	23.83333	10	-0.7546364	0.4678665	-6.587665	3.254332
	B_post	25.5					
QOLIE31-P	A_post	57.145	10	0.4240941	0.6804756	-18.43347	27.10014
	B_post	52.81167					
Test de Barcelona Abreviado	A_post	67.66667	10	-1.165787	0.2707526	-8.733821	2.733821
	B_post	70.66667					

Tabla 18. Resultado de la prueba t no pareada de Mini-Mental, QOLIE31-P y Test de Barcelona Abreviado para las mediciones posteriores de los grupos A y B.

Se procedió a utilizar el método de transformación de Box-Cox en los datos del Inventario de Depresión de Beck para normalizar los datos de B_post, encontrándose que la mejor transformación posible es λ=0.3, obteniendo normalidad en B_post (W=0.9, p=0.3791) y manteniéndola en A_post (W=0.9, p=0.4303):

t-test para muestras no pareadas							
Test	Variables	Medias	df	t	p	IC 95%	
Inventario de Depresión de Beck	A_post	4.138653	10	0.9935498	0.3438745	-1.561898	4.075808
	B_post	2.881697					

Tabla 19. Resultado de la prueba t no pareada del Inventario de Depresión de Beck para las mediciones posteriores de los grupos A y B.

Crisis epilépticas

1. Comparación de los grupos Activo y Sham

Con la finalidad de disminuir la varianza dada por 9 *outliers* resultantes en los conteos de crisis epilépticas, se tomó la decisión de removerlos mediante el método de Tukey [95] previo al proceso de imputación de datos MICE. Se decidió esto debido a que la muestra es relativamente pequeña y los valores extremos pueden afectar en gran medida la varianza entre grupos, pudiendo ser un problema al estudiar el efecto de tratamiento [96]. Después del tratamiento, los datos quedaron únicamente con tres *outliers*.

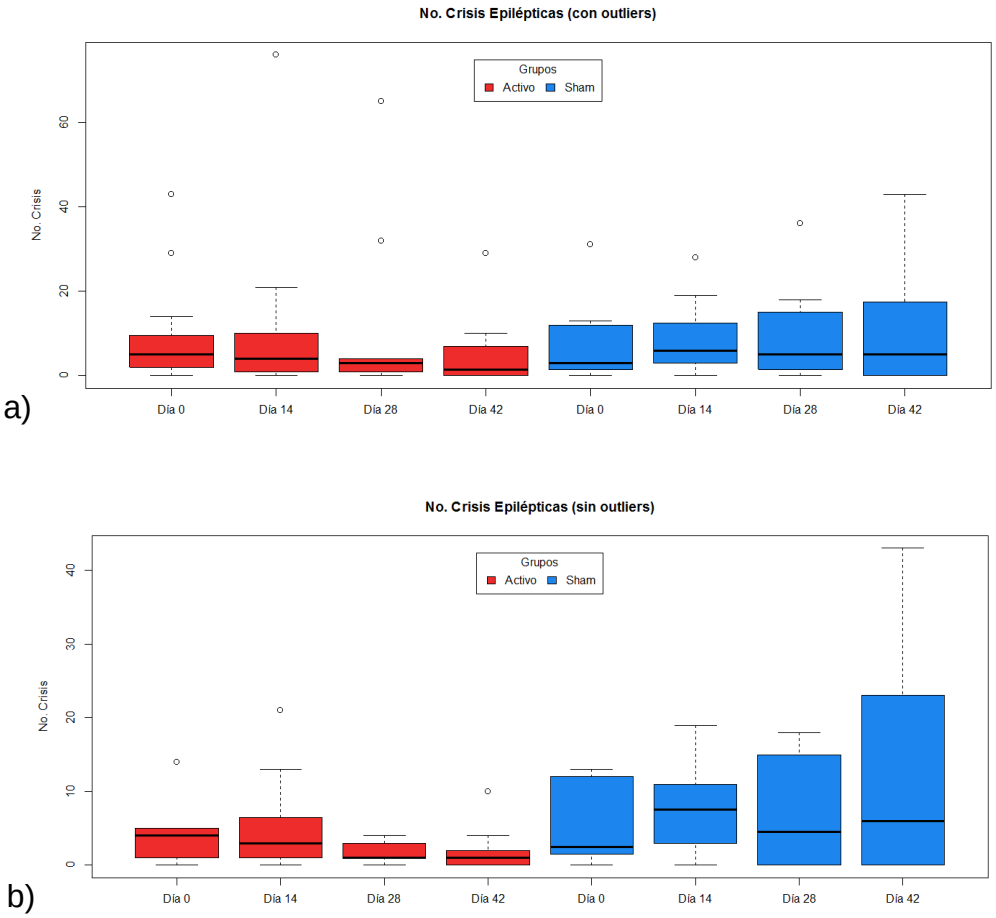


Fig. 11. Gráfica de cajas de los grupos Activo y Sham en los diferentes conteos de crisis: a) con *outliers*, b) sin *outliers*.

A continuación, se muestra el promedio (μ±σ) y el intervalo de confianza (IC) de cada grupo en ambas mediciones:

Crisis Epilépticas		Día 0	Día 14	Día 28	Día 42
Activo	Promedio	3.91±3.77	5.25±6.22	1.83±1.46	1.83±2.82
	IC (95%)	1.51 a 6.31	1.29 a 9.2	0.9 a 2.76	0.03 a 3.62
Sham	Promedio	5.83±5.52	7.66±5.85	7.5±7.5	11.91±13.86
	IC (95%)	2.32 a 9.34	3.94 a 11.38	2.73 a 12.26	3.1 a 20.72

Tabla 20. Estadística descriptiva de los conteos de crisis epilépticas en los grupos Activo y Sham.

a) Prueba de mediciones repetidas en el grupo Activo

Se realizó prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para los cuatro conteos de crisis del grupo Activo. De igual manera se llevó a cabo la prueba de homocedasticidad de Levene. Se obtiene evidencia de igualdad de varianzas y no hay evidencia de normalidad en ninguna de las cuatro mediciones:

Activo		Día 0	Día 14	Día 28	Día 42
Shapiro-Wilk	W	0.79173	0.79873	0.85247	0.65738
	p	0.007557	0.009063	0.03939	0.0003374
Levene	df	3,44			
	F	2.3576			
	p	0.08461			

Tabla 21. Pruebas de Shapiro Wilk y Levene del grupo Activo.

Una vez comprobado que no se cumplen los supuestos de las pruebas paramétricas, pese a intentar Box-Cox, se procede a realizar ANOVA por rangos de Friedman con los datos del grupo Activo:

Test de suma de rangos de Friedman (ANOVA de Friedman)		
X^2	Df	p
6.6792	3	0.08286

Tabla 22. Prueba de suma de rangos de Friedman del grupo Activo.

b) Prueba de mediciones repetidas en el grupo Sham

Se realiza una ANOVA por rangos de Friedman con los datos del grupo Sham. Los resultados se resumen en la tabla 23:

Test de suma de rangos de Friedman (ANOVA de Friedman)		
X^2	df	p
3.9189	3	0.2704

Tabla 23. Prueba de suma de rangos de Friedman del grupo Sham.

c) Diferencias entre los grupos Activo y Sham

No hay evidencia de normalidad en ninguna de las mediciones, salvo en la del día 14:

Sham		Día 0	Día 14	Día 28	Día 42
Shapiro-Wilk	W	0.77589	0.95094	0.83091	0.83928
	p	0.005049	0.6507	0.02151	0.02714

Levene	df	3,44
	F	2.3047
	p	0.08993

Tabla 24. Pruebas de Shapiro Wilk y Levene de Activo y Sham conjuntos.

Para realizar el análisis comparativo de Activo contra Sham en cada uno de los cuatro tiempos (día 0, día 14, día 28 y día 42), se llevaron a cabo pruebas de Wilcoxon para muestras no pareadas:

Prueba de rangos con signo de Wilcoxon con corrección de continuidad						
Día	Grupo	W	p	IC (95%)		Dif.
Día 0	Activo	67	0.7929781	-7.000079	2.999923	-0.9999458
	Sham					
Día 14	Activo	53.5	0.2961638	-8.000026	1.999969	-3.000045
	Sham					
Día 28	Activo	48.5	0.1774699	-12.99998	0.9999828	-3.000041
	Sham					
Día 42	Activo	44	0.1048199	-20.99994	9.80055e-06	-4.999958
	Sham					

Tabla 24. Resultados de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon al comparar los grupos Activo y Sham en las diferentes mediciones del conteo de crisis epilépticas.

2. Comparación de los grupos activo (A vs B)

A continuación, se muestra el promedio (μ±σ) y el intervalo de confianza (IC) de los grupos A y B en las diferentes mediciones:

		Día 0	Día 14	Día 28	Día 42
Grupo A	Promedio	4±1.67	5.5±7.81	1.66±1.5	1.16±1.6
	IC	2.24 a 5.75	-2.7 a 13.70	0.08 a 3.24	-0.51 a 2.84
Grupo B	Promedio	3.83±5.34	5±4.89	2±1.54	2.5±3.72
	IC	-1.77 a 9.44	-0.14 a 10.14	0.37 a 3.62	-1.41 a 6.41

Tabla 25. Estadística descriptiva de las mediciones repetidas de los conteos de crisis epilépticas en los grupos A y B.

Se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y la prueba de homocedasticidad de Levene:

	Método estadístico	Parámetro	Medición			
			Día 0	Día 14	Día 28	Día 42
Grupo A	Shapiro-Wilk	W	0.7	0.66	0.86	0.8
		p	0.006373	0.002649	0.2117	0.0703
	Levene	df	3,20			
		F	0.9571			

		p	0.4321			
Grupo B	Shapiro-Wilk	W	0.78	0.91	0.91	0.64
		p	0.04193	0.4966	0.4558	0.001667
	Levene	df	3,20			
		F	0.8578			
		p	0.479			

Tabla 26. Pruebas de Shapiro-Wilk y Levene para las mediciones repetidas de los grupos A y B.

A continuación, se muestran las gráficas de cajas respectivas a cada medición en los grupos A y B:

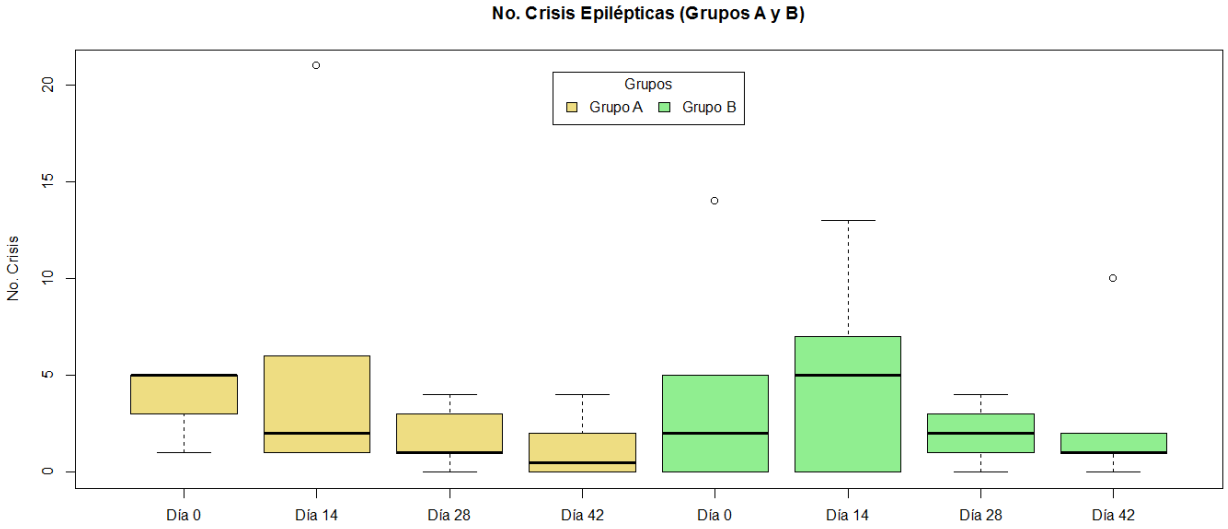


Fig. 12. Gráfica de cajas de número de crisis epilépticas en los grupos A y B en las diferentes mediciones.

a) Prueba de mediciones repetidas en el grupo A

Una vez comprobado que los datos del grupo A no se cumplen los supuestos de las pruebas paramétricas, pese a intentar Box-Cox, se procede a realizar ANOVA por rangos de Friedman con los datos del grupo A:

Test de suma de rangos de Friedman (ANOVA de Friedman)		
X^2	df	p
9.7222	3	0.02108

Tabla 27. Resultados de la prueba de suma de rangos de Friedman para los datos del grupo A.

b) Prueba de mediciones repetidas del grupo B

Una vez comprobado que los datos del grupo B no se cumplen los supuestos de las pruebas paramétricas, pese a intentar Box-Cox, se procede a realizar ANOVA por rangos de Friedman con los datos del grupo B:

Test de suma de rangos de Friedman (ANOVA de Friedman)		
X^2	Df	p
0.32143	3	0.9559

Tabla 28. Resultados de la prueba de suma de rangos de Friedman para los datos del grupo B.

c) Comparaciones por tiempo del grupo A v.s. B

Para realizar el análisis comparativo de A contra B en cada uno de los cuatro tiempos (día 0, día 14, día 28 y día 42), se llevaron a cabo pruebas de Wilcoxon para muestras no pareadas:

Prueba de rangos con signo de Wilcoxon con corrección de continuidad						
Día	Grupo	W	p	IC (95%)		Dif.
Día 0	A	24	0.3584054	-8.999939	5	1.999994
	B					
Día 14	A	17.5	1	-6.000023	8.00001	-0.7084464
	B					
Día 28	A	16	0.8011062	-2.999948	1.999997	0
	B					
Día 42	A	13.5	0.5057898	-6.000052	1.999942	-0.9999881
	B					

Tabla 29. Resultados de la prueba de rango con signos de Wilcoxon comparando los grupos A y B en cada una de las mediciones repetidas.

Grafoelementos epileptiformes

1. Comparación de los grupos Activo y Sham

Los grafoelementos epileptiformes fueron contados con base en los electroencefalogramas tomados a los pacientes previo y posterior a la estimulación tDCS. Cada visita constó de dos EEGs.

Se decidió no eliminar *outliers,* porque al utilizar la metodología usada en el análisis de crisis epilépticas se genera una mayor cantidad de estos al intentar eliminar los existentes en los datos originales.

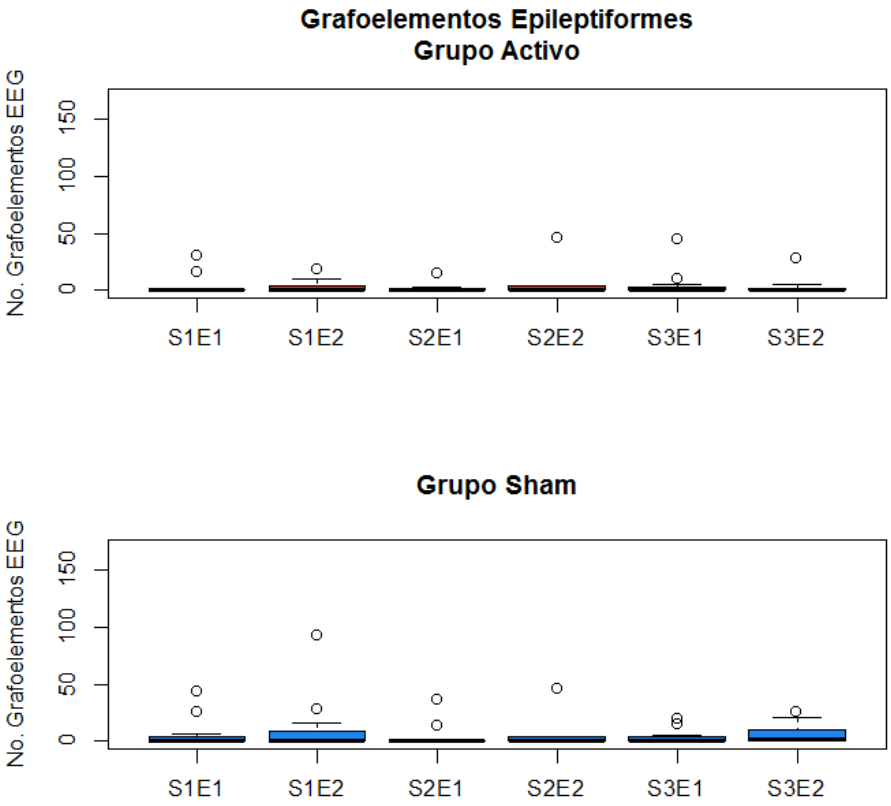


Fig. 13. Gráficas de cajas de los grupos Activo y Sham de los grafoelementos epileptiformes. En la nomenclatura S refiere a número de sesión y E al número de EEG (ejemplo: S1E1 es sesión 1, EEG 1).

A continuación, se muestra el promedio (μ±σ) y el intervalo de confianza (IC) de cada grupo en ambas mediciones:

Grafoelementos epileptiformes		S1E1	S1E2	S2E1	S2E2	S3E1	S3E2
Activo	Promedio	4±9.38	3.08±5.64	19.16±60.87	5.08±12.99	5.08±12.93	3.08±8
	IC (95%)	-5.84 a 13.84	-2.84 a 9.01	-44.73 a 83.06	-8.56 a 18.72	-8.49 a 18.66	-5.31 a 11.48
Sham	Promedio	6.75±13.85	11.5±26.83	4.25±10.77	5.08±12.99	3.75±6.44	6±9.22
	IC (95%)	-7.78 a 21.28	-16.66 a 39.66	-7.05 a 15.55	-8.56 a 18.72	-3 a 10.5	-3.68 a 15.68

Tabla 30. Estadística descriptiva de los grafoelementos epileptiformes en cada uno de las diferentes mediciones en los grupos Activo y Sham.

a) Prueba de mediciones repetidas en el grupo Activo

Se encontró evidencia de igualdad de varianzas, pero no de normalidad en ninguna de las mediciones:

Activo		S1E1	S1E2	S2E1	S2E2	S3E1	S3E2
Shapiro-Wilk	W	0.50974	0.64013	0.36357	0.43087	0.46608	0.45218
	p	2.08e-5	2.36e-4	2.05e-6	5.71e-6	1.004e-5	8.01e-6
Levene	df	5,66					
	F	0.6618					
	p	0.6536					

Tabla 31. Pruebas de Shapiro-Wilk y Levene para cada una de las mediciones repetidas del grupo Activo. En la nomenclatura S refiere a número de sesión y E al número de EEG (ejemplo: S1E1 es sesión 1, EEG 1).

Se realizó una ANOVA por rangos de Friedman con los datos del grupo Activo:

Test de suma de rangos de Friedman (ANOVA de Friedman)		
X^2	df	p
2.3529	5	0.7985

Tabla 32. Prueba de suma de rangos de Friedman para los conteos de grafoelementos epileptiformes del grupo Activo.

b) Prueba de mediciones repetidas en el grupo Sham

Se encontró evidencia de igualdad de varianzas, mas no se encontró normalidad en ninguna de las mediciones:

Sham		S1E1	S1E2	S2E1	S2E2	S3E1	S3E2
Shapiro-Wilk	W	0.56975	0.51302	0.4741	0.43087	0.65252	0.69437
	p	6.06e-5	2.2e-5	1.14e-5	5.71e-6	3.05e-4	7.44e-4
Levene	df	5,66					
	F	0.4419					
	p	0.8176					

Tabla 33. Pruebas de Shapiro-Wilk y Levene para cada una de las mediciones repetidas del grupo Sham. En la nomenclatura S refiere a número de sesión y E al número de EEG (ejemplo: S1E1 es sesión 1, EEG 1).

Se realizó una ANOVA por rangos de Friedman con los datos del grupo Sham:

Test de suma de rangos de Friedman (ANOVA de Friedman)		
X^2	df	p
4.8438	5	0.4352

Tabla 34. Prueba de suma de rangos de Friedman para los conteos de grafoelementos epileptiformes del grupo Activo.

c) Diferencias entre los grupos Activo y Sham

Se llevaron a cabo pruebas de Wilcoxon para muestras no pareadas para comparar los grupos Activo y Sham en las diferentes mediciones:

Prueba de rangos con signo de Wilcoxon con corrección de continuidad						
Medición	Grupo	W	p	IC (95%)		Dif.
S1E1	Activo	56	0.3029845	-2.000016	4.813058e-6	-8.435354e-5
	Sham					
S1E2	Activo	69	0.8634508	-2.00003	5.703547e-5	-8.921178e-5

	Sham					
S2E1	Activo	73.5	0.9395025	-2.413392e-5	3.031697e-5	1.371216e-5
	Sham					
S2E2	Activo	72	1	-1.999964	-1.999964	0
	Sham					
S3E1	Activo	62	0.5400595	-2.999977	5.802041e-5	-4.159864e-6
	Sham					
S3E2	Activo	50	0.1841239	-3.999963	3.381334e-5	-0.9999589
	Sham					

Tabla 35. Resultados de las pruebas de rangos con signo de Wilcoxon de los grupos Activo y Sham. En la nomenclatura S refiere a número de sesión y E al número de EEG (ejemplo: S1E1 es sesión 1, EEG 1).

2. Comparación entre los grupos activo (A y B)

A continuación, se muestra el promedio (μ±σ) y el intervalo de confianza (IC) de los grupos A y B en las diferentes mediciones de grafoelementos epileptiformes:

		S1E1	S1E2	S2E1	S2E2	S3E1	S2E2
Grupo A	Promedio	5±12.24	3.66±7.2	5.33±86.54	7.83±18.7	7.5±18.37	4.66±11.43
	IC	-7.85 a 17.85	-3.89 a 11.22	-55.5 a 126.17	-11.79 a 27.46	-11.78 a 26.78	-7.33 a 16.66
Grupo B	Promedio	3±6.41	2.5±4.18	3±6	2.33±1.96	2.66±4.08	1.5±2.07
	IC	-3.73 a 9.73	-1.89 a 6.89	-3.29 a 9.29	0.26 a 4.39	-1.61 a 6.95	-0.67 a 3.67

Tabla 36. Estadística descriptiva de los grafoelementos epileptiformes en cada uno de las diferentes mediciones en los grupos A y B.

Se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y la prueba de homocedasticidad de Levene:

			S1E1	S1E2	S2E1	S2E2	S3E1	S3E2
Grupo A	Shapiro-Wilk	W	0.49609	0.62158	0.49609	0.50975	0.49609	0.49609
		p	2.07e-05	8.28e-4	2.07e-5	3.19e-5	2.07e-5	2.07e-5
	Levene	df	5,30					
		F	0.6291					
		p	0.6789					
Grupo B	Shapiro-Wilk	W	0.57136	0.70126	0.61095	0.77516	0.75301	0.79921
		p	2.03e-4	6.37e-4	6.2e-4	0.03	0.02	0.05
	Levene	df	5,30					
		F	0.1377					
		p	0.9822					

Tabla 37. Pruebas de Shapiro-Wilk y Levene de los grupos A y B en cada una de las mediciones.

A continuación, se muestran las gráficas de cajas respectivas a cada medición en los grupos A y B:

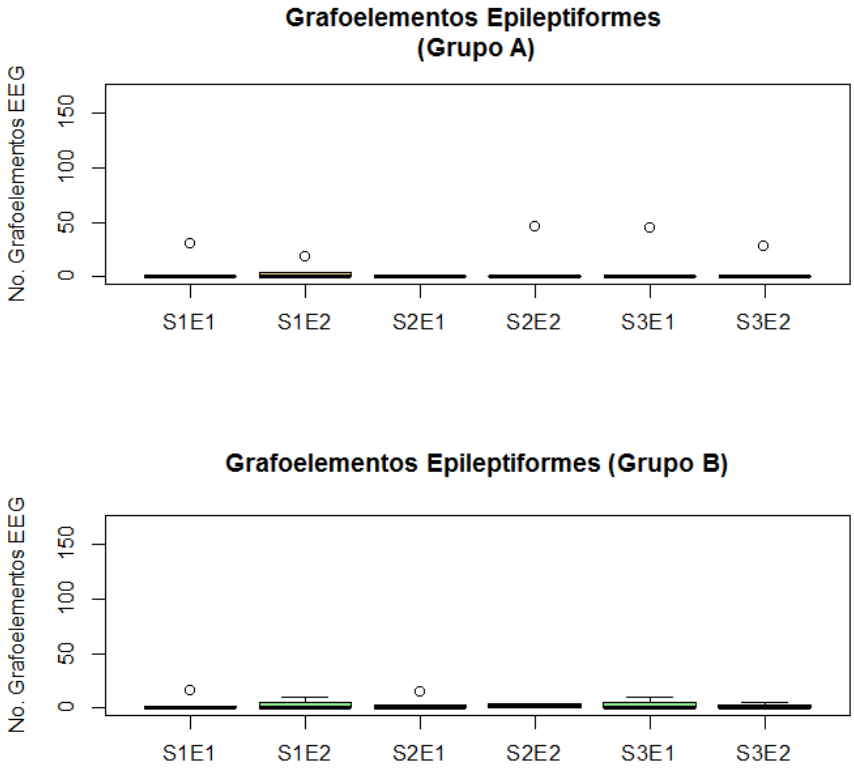


Fig. 14. Gráficas de cajas de los grupos A y B de los grafoelementos epileptiformes. En la nomenclatura S refiere a número de sesión y E al número de EEG (ejemplo: S1E1 es sesión 1, EEG 1).

a) Prueba de mediciones repetidas del grupo A

Se realizó una ANOVA por rangos de Friedman con los datos de los grafoelementos epileptiformes del grupo A:

Test de suma de rangos de Friedman (ANOVA de Friedman)		
X^2	df	p
1.1333	5	0.9511

Tabla 38. Suma de rangos de Friedman de las mediciones del grupo A.

b) Prueba de mediciones repetidas en el grupo B

Se realizó una ANOVA por rangos de Friedman con los datos del grupo B:

Test de suma de rangos de Friedman (ANOVA de Friedman)		
X^2	df	p
1.5116	5	0.9117

Tabla 38. Suma de rangos de Friedman de las mediciones del grupo B.

c) Diferencias entre los grupos A y el B

Se llevaron a cabo pruebas de Wilcoxon para muestras no pareadas:

Prueba de rangos con signo de Wilcoxon con corrección de continuidad						
Medición	Grupo	W	p	IC (95%)		Dif.
S1E1	A	18	1	-1.96277e-05	1.96277e-05	0
	B					
S1E2	A	18	1	-4.000031	4.000031	0
	B					
S2E1	A	18	1	-4.58751e-05	4.58751e-05	0
	B					
S2E2	A	18	1	-1.000052	1.000052	0
	B					
S3E1	A	18	1	-3.49363e-05	3.49363e-05	0
	B					
S3E2	A	18	1	-1.60275e-05	1.60275e-05	0
	B					

Tabla 39. Resultados de las pruebas de rangos con signo de Wilcoxon de los grupos A y B. En la nomenclatura S refiere a número de sesión y E al número de EEG (ejemplo: S1E1 es sesión 1, EEG 1). En la nomenclatura S refiere a número de sesión y E al número de EEG (ejemplo: S1E1 es sesión 1, EEG 1).

Carga eléctrica

Debido a las deserciones, se realizaron 63 estimulaciones (A:14, B:16, C:18, D:15) de las 72 que se tenían previstas.

Primeramente, se estudió la variación entre los grupos activo, A (2mA@10min.) y B (1mA@20min.). El grupo A tuvo un promedio de 1.13±0.07C y el grupo B tuvo 1.01±0.03C.

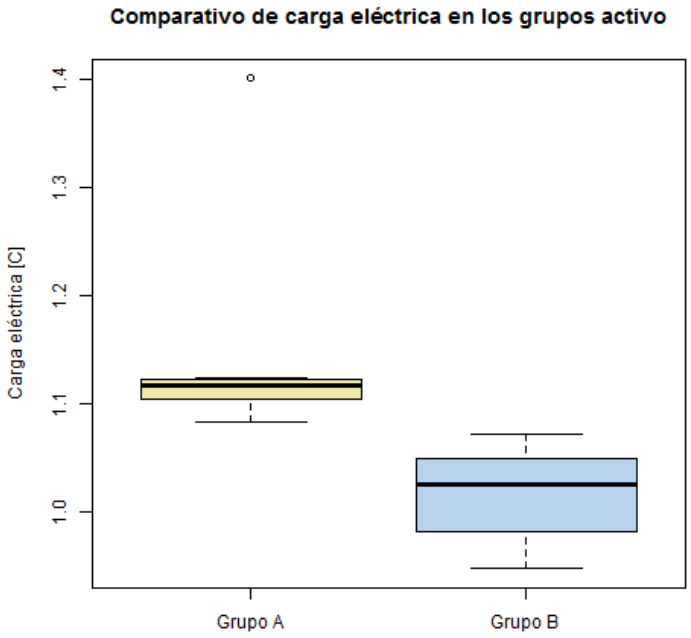


Fig. 15. Comparación de carga eléctrica entre los grupos activo, A y B.

Idealmente cada grupo debió tener una carga eléctrica igual a 1C, pero debido al hecho que algunos pacientes se movían durante la estimulación, los cambios de impedancia detectados por el estimulador abortaban la estimulación.

A pesar de utilizar en todo momento un reloj de respaldo, al reanudar la estimulación se veían agregados o eliminados algunos segundos de estimulación debido a que el control de tiempo se pierde una vez que la estimulación es abortada y se debe hacer de manera manual.

Para el análisis comparativo de activos y placebos se conjuntaron los cuatro grupos en dos, Activo (A+B) y Sham (C+D). La carga eléctrica de los grupos activo tiende a 1C, mientras que la de los grupos placebos ronda los 0.05C debido a las rampas de inicio y final de estimulación. A continuación, se muestra la gráfica de cajas correspondiente:

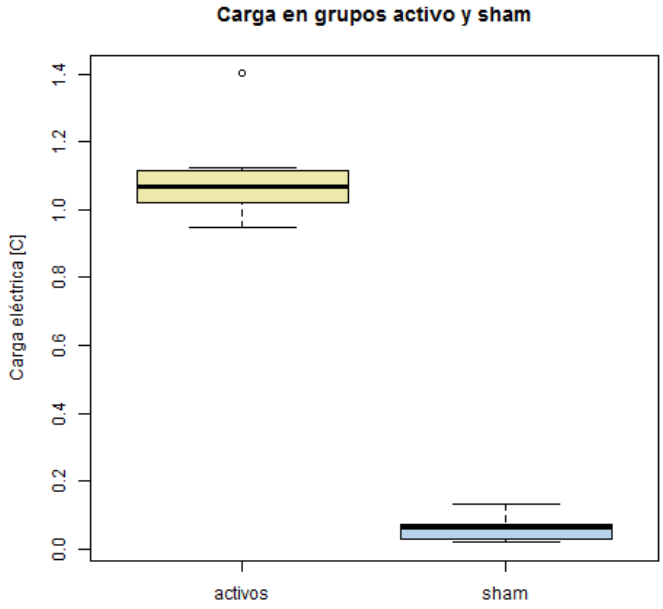


Fig. 16. Comparación de carga eléctrica entre los grupos Activo y Sham.

Efectos adversos

En las 63 estimulaciones que se realizaron, se cuantificaron los efectos adversos utilizando el cuestionario de Brunoni *et al.,*[87].

Al igual que para analizar la carga eléctrica, para la descripción de los efectos adversos se conjuntaron los grupos Activo y Sham; cada uno con n=30 y n=33, respectivamente. A continuación de muestran los resultados obtenidos:

	GRUPOS ACTIVO			GRUPOS SHAM		
	A	B	%	C	D	%
Dolor de cabeza	1	5	14.63	5	4	15.79
Dolor de cuello	1	4	12.20	1	4	8.77
Dolor de cuero cabelludo	1	3	9.76	5	3	14.04
Hormigueo	7	7	34.15	11	2	22.81
Sensación de quemadura	0	3	7.32	1	0	1.75
Enrojecimiento	0	0	0.00	1	0	1.75
Somnolencia	1	0	2.44	3	6	15.79
Problemas de concentración	1	0	2.44	1	2	5.26
Cambios de humor	1	1	4.88	2	0	3.51
Comezón	1	0	2.44	0	0	0.00
Fosfenos	0	2	4.88	2	2	7.02
Mareo	1	1	4.88	1	0	1.75
Escalofrío	0	0	0.00	1	0	1.75
Total	41		100.00	57		100.00

Tabla 40. Efectos adversos reportados durante el periodo de estimulación (A: 2mA$_{activo}$@10min; B: 1mA$_{activo}$@20min, C: 2mA$_{sham}$@10min; D: 1mA$_{sham}$@20min).

El efecto adverso declarado por los pacientes más común fue hormigueo (34.15% y 22.81) y dolor de cabeza (14.63 y 15.79).

DISCUSIÓN

La carencia de un tratamiento eficaz para los pacientes epilépticos fármaco-refractarios justifica el uso de alternativas como la neuroestimulación eléctrica no invasiva [1]. La neuroestimulación eléctrica ha sido utilizada desde tiempo de los antiguos griegos y egipcios [34, 35]. Despues de la reintroducción de la estimulación de corriente directa transcraneal por Priori [35] y los trabajos pioneros en pacientes epilépticos de esta terapia por Fregni [67], se han publicado varios ensayos clínicos mostrando resultados prometedores en el tratamiento de epilepsia fármaco-refractaria [43, 68-71], sin embargo, no hay homogeneidad entre los parámetros de estimulación, montaje de los electrodos y las muestras son relativamente pequeñas [43].

En nuestro estudio para el tratamiento de los pacientes con epilepsia focal fármaco-refractaria con tDCS se siguió la sugerencia de colocar el cátodo sobre el foco epiléptico [67, 68], pero debido a la gran variedad de focos encontrados y los pocos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, fue complicado conseguir homogeneidad en la población estudiada.

Las consideraciones éticas médicas impiden retirar el tratamiento farmacológico a los pacientes, aún refractarios, para ser sustituido únicamente por tDCS. En este contexto la neuroestimulación por corriente directa (tDCS) se plantea como un tratamiento complementario al farmacológico. Por lo que es preciso mencionar que los resultados obtenidos no pueden ofrecer certeza de los efectos aislados de un tratamiento a base únicamente de estimulaciones de corriente directa.

CRISIS EPILÉPTICAS

El conteo catorcenal de crisis epilépticas mostró tendencias a la disminución de estas sin llegar a la significancia. Se encontró también un efecto acumulativo, mismo que concuerda con los datos reportados por Zoghi, *et al.,* [97]. Por el contrario el grupo Sham no presentó comportamientos que indiquen disminución o diferencias estadísticamente significativas entre cada una de las muestras catorcenales, incluso se observa un comportamiento similar al tratamiento farmacológico, es decir la respuesta de los grupos Sham..

En la comparación entre los grupos activo (2mA@10min vs 1mA@20min) se encontraron diferencias estadísticamente significativas. La hipótesis inicial de este trabajo sugería que debería existir semejanza entre ambos grupos. Se asume que eso se debe a la baja población de ambos grupos (n=6) y las dos deserciones en cada uno de los grupos al final del protocolo.

GRAFOELEMENTOS EPILEPTIFORMES

Los grafoelementos epileptiformes son actividad eléctrica anormal consistente en paroxismos de puntas, polipuntas, ondas agudas o complejos (punta-onda lenta, onda aguda-onda lenta), sean solos o combinados en regiones focales o generalizada [73].

En la presente investigación realizada no se encontró un cambio en el número de grafoelementos epileptiformes, ni entre grupos activo y sham, ni al comparar pre-

post en los grupos activo. Dichos resultados contradicen estudios animales y clínicos que han mostrado supresión de la actividad epileptiforme en electroencefalografía en respuesta a tDCS [43]. Es pertinente que en futuras investigaciones clínicas involucrando tDCS y EEG deberán tomarse en cuenta métodos de análisis de señales cuantitativos que vayan más allá de la búsqueda de grafoelementos epileptiformes de manera visual [77]. El análisis cuantitativo de EEG por métodos como la transformada rápida de Fourier pudiera ofrecer mayores detalles a los efectos de la tDCS, sin embargo, el tiempo de colocación del montaje 10-20 es una limitante para estudiar los efectos inmediatos al tratamiento, puesto que no es constante. Esto atenta contra la reproducibilidad del experimento y disminuye la validez de los resultados espectrales que se obtengan.

PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

La neuropsicología juega un rol importante en la caracterización del impacto crónico de las crisis epilépticas, determinando los efectos cognitivos y de comportamiento de un tratamiento y el diagnóstico diferencial verdadero, contra las crisis psicogénicas [23]. La epilepsia tiene una repercusión que afecta negativamente aspectos de la calidad de vida, la cual se ve afectada por la presencia de crisis inesperadas y/o intratables, el estigma y los efectos secundarios de los FAEs son algunas de las características [30]. Además de disfunciones psicológicas, los pacientes epilépticos generalmente padecen también depresión y aislamiento social [24].

A nuestro conocimiento, no existen aún estudios donde se trabajen pruebas neuropsicológicas en pacientes con epilepsia focal fármaco-refractaria tratados con tDCS, por lo que el uso de pruebas neuropsicológicas en este protocolo de investigación fue con fines de exploración. Se eligieron el Test Mini Mental y el Test de Barcelona Abreviado como instrumentos de exploración de deterioro/mejoramiento cognitivo [27], además del cuestionario de calidad de vida QOLIE-31P [33] y el Inventario de Depresión de Beck [31] con el fin de ver mejorías en el estado de ánimo de los pacientes.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre-sujetos pre-post de los grupos Activo, ni diferencias entre-grupos entre Activo contra Sham. Sin embargo, varios de los pacientes externaron de forma verbal una gran mejoría en su vida al grado de sentir más confianza para salir a la calle y un mejor ánimo debido a la disminución en el número de crisis. En este contexto, es probable que el Test de Barcelona Abreviado pueda arrojar datos más específicos si se analizan los sub-test y se relacionan con el foco epiléptico, sin embargo, eso va más allá de los objetivos del presente estudio.

EFECTOS ADVERSOS

Cuando una corriente directa es lentamente incrementada hasta un nivel constante, inicialmente no hay percepción, sino hasta unos segundos o minutos después; cuando aparece una ligera sensación de hormigueo, cuyo origen es

difícil de percatar [55]. Kouwenhoven, *et al.,* [53] estableció que esa sensación aparece entre el rango de 1 y 2mA.

Aunque la literatura de tDCS desde 1998 a 2014 no reporta eventos adversos serios en más de 10,000 sujetos [47], se han reportado comezón, hormigueo, enrojecimiento, dolor del cuero cabelludo, etc. En el presente estudio se utilizó el cuestionario de Brunoni [87] para evaluar la severidad de las sensaciones durante y después de la estimulación eléctrica. Las sensaciones más comunes que observamos son las mismas reportadas por la literatura [47-50]: hormigueo y dolor de cabeza leve, tanto en los grupos Activo, como en Sham. Se observó que las sensaciones de comezón y hormigueo están íntimamente relacionados a la limpieza realizada sobre el área cutánea a trabajar. La limpieza se sugiere hacer con alcohol y torunda, aunque observamos que el agua destilada tiene resultados muy similares. Los enrojecimientos observados en este protocolo se atribuyen al trabajo de limpieza del área a tratar. De igual manera se observó que los fosfenos están relacionados a los momentos transitorios eléctricos relacionados al iniciar o finalizar la estimulación. Otro efecto adverso que se observó fue dolor de cuello. Aunque no es tan común en los reportes de la literatura, en nuestro caso se atribuye a la mala posición de los pacientes durante el EEG y la estimulación misma, ya que muchos pacientes se quedaban dormidos en una posición incómoda debido a los efectos secundarios de los fármacos como el valproato de magnesio.

LIMITACIONES

La baja tasa de reclutamiento fue la principal limitación durante el proyecto, pues, aunque la mayoría de las consultas en el INNN son de epilepsia, no todos son pacientes fármaco-refractarios o cumplen con el mínimo de crisis que se piden en los criterios de inclusión.

Como ya se mencionó anteriormente, por ética médica no es posible retirar el tratamiento farmacológico a los pacientes para ser sustituido por las estimulaciones del protocolo de investigación clínica. Es preciso mencionar que los resultados obtenidos en este trabajo no pueden ofrecer certeza de los efectos de un tratamiento a base únicamente de estimulaciones de corriente directa, por lo que esta limitación ética representa un factor de confusión.

Otra importante limitación del estudio es el hecho que se reclutaron pacientes con cualquier tipo de epilepsia focal, teniendo diversos casos y que la población para las comparaciones entre los grupos activos es de $\mu=6$ por grupo, por lo que los resultados mostrados deben tomarse con cautela. Como sugerencia para futuros estudios es que consideren una población numéricamente más significativa si se quiere comprobar equivalencia entre protocolos de estimulación activa que tengan misma carga eléctrica y se tenga como criterio de inclusión un rango en el número de crisis epilépticas y no únicamente un mínimo de estas. Finalmente es necesario mencionar que recientemente se han publicado algunos trabajos donde sugieren que es posible estimular con corrientes de hasta 4mA [99-101]. Sin embargo, estos resultados han sido obtenidos de manera experimental a través de los años con base en que a mayor corriente, mayor neuroestimulación, incluso afirmando

que no hay bases científicas que sustenten daño con estas amplitudes de corriente [101]. Como ya se ha mencionado, el límite tradicional de amplitud de corriente para tDCS utilizado es 2mA. Sin embargo, pocos investigadores de tDCS saben su origen, el cual está en la norma IEC 479-1, la cual establece que el umbral de percepción para la corriente directa es 2mA [54]. Aunque la IEC 479-1 no detalla efectos fisiológicos considerables a una corriente directa de 4mA, podría existir riesgo de contracciones involuntarias de la parte del cuerpo donde se reciba la corriente, pérdida del equilibrio, pero al parecer no efectos severos [102].

CONCLUSIÓN

En varios de los estudios citados en este trabajo, la estimulación con corriente directa transcraneal (tDCS) ha demostrado efectividad en reducción de crisis epilépticas en pacientes fármaco-refractarios y disminución de actividad epileptiforme en EEG. Sin embargo, en este trabajo se encontró únicamente disminución en el número de crisis en los pacientes que recibieron tratamiento Activo.

Aunque aún existe la necesidad de estudios con poblaciones más grandes para comprobar detalladamente los beneficios de esta terapia en pacientes epilépticos, los resultados en los estudios citados y en este mismo mayoritariamente sugieren un favorable resultado o una tendencia a este. Con base en los buenos resultados obtenidos en estudios previamente realizados, este trabajo pretendió la búsqueda de condiciones más seguras y cómodas para el paciente al estudiar los efectos de la carga eléctrica, y no la corriente, como factor de neuromodulación. Aunque los resultados no fueron estadísticamente contundentes, mostraron una tendencia a resultados homólogos entre estimulaciones activas de 1mA@20min y 2mA@10min (ambas con carga de 1C) en cuanto a calidad de vida de los pacientes y disminución en el número de crisis. Las tendencias sugieren que un estudio similar, con tamaño de muestra mayor pudiera dar una contundencia estadística. Cabe mencionar que los pacientes expresaron satisfacción en la mejora de su calidad de vida, incluso un cambio para bien en esta al tener más seguridad para realizar sus actividades y salir a la calle.

ANEXO 1. CARTA DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLOp

SALUD

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

México, D. F. a 25 de agosto de 2016
OFICIO N° DIC/245/16

DR. DANIEL SAN JUAN ORTA
INVESTIGADOR PRINCIPAL
P R E S E N T E

La presente es para informarle que su protocolo de investigación No. 05/16 intitulado: **"EFECTOS DE LA CARGA ELÉCTRICA TOTAL DE LA ESTIMULACIÓN DE CORRIENTE DIRECTA TRANSCRANEAL EN EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIA FOCAL RESISTENTE A FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS",** ha sido **APROBADO** por el Comité Científico. No obstante, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación.

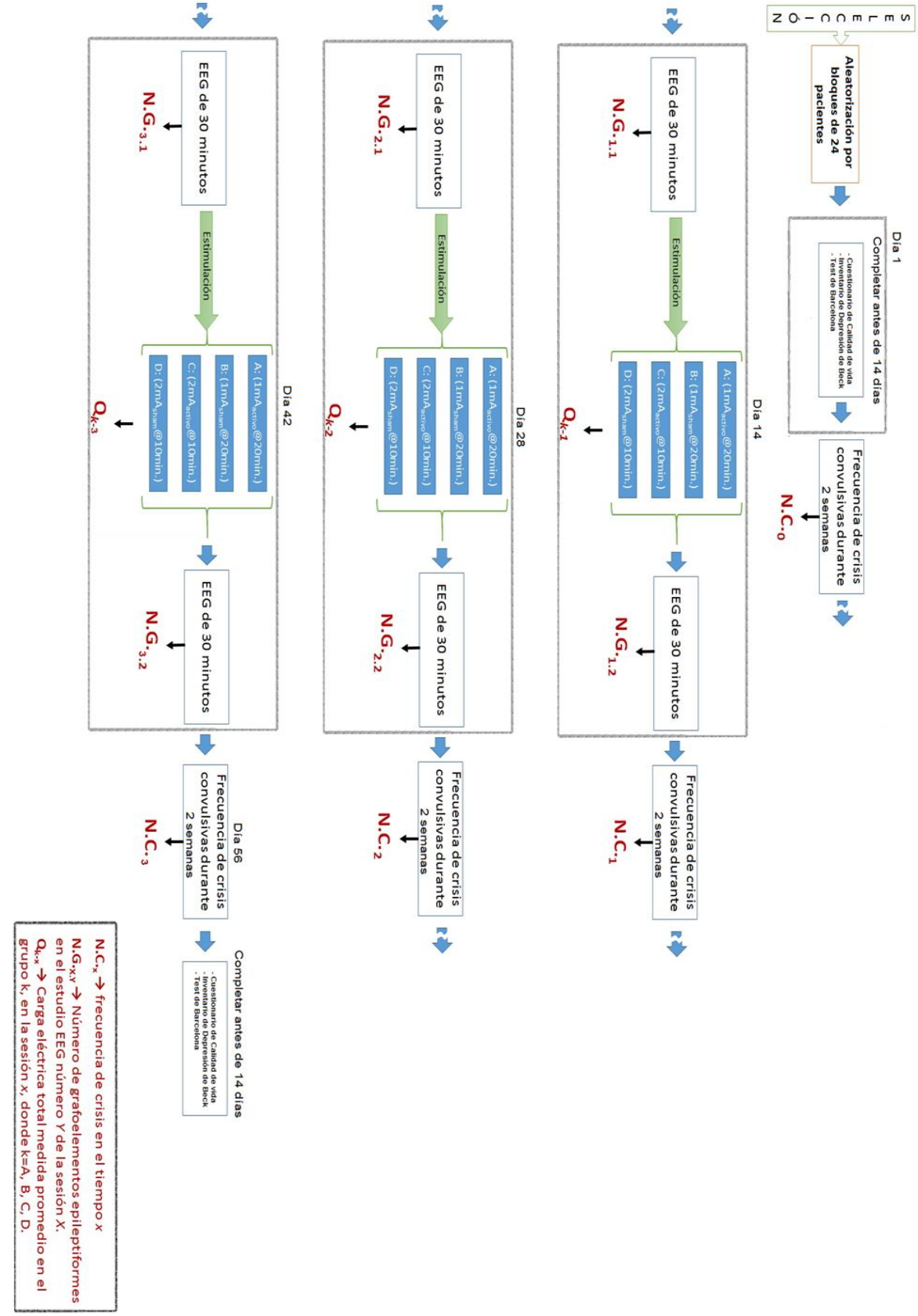
ATENTAMENTE

DRA. MA. LUCINDA AGUIRRE CRUZ
DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN

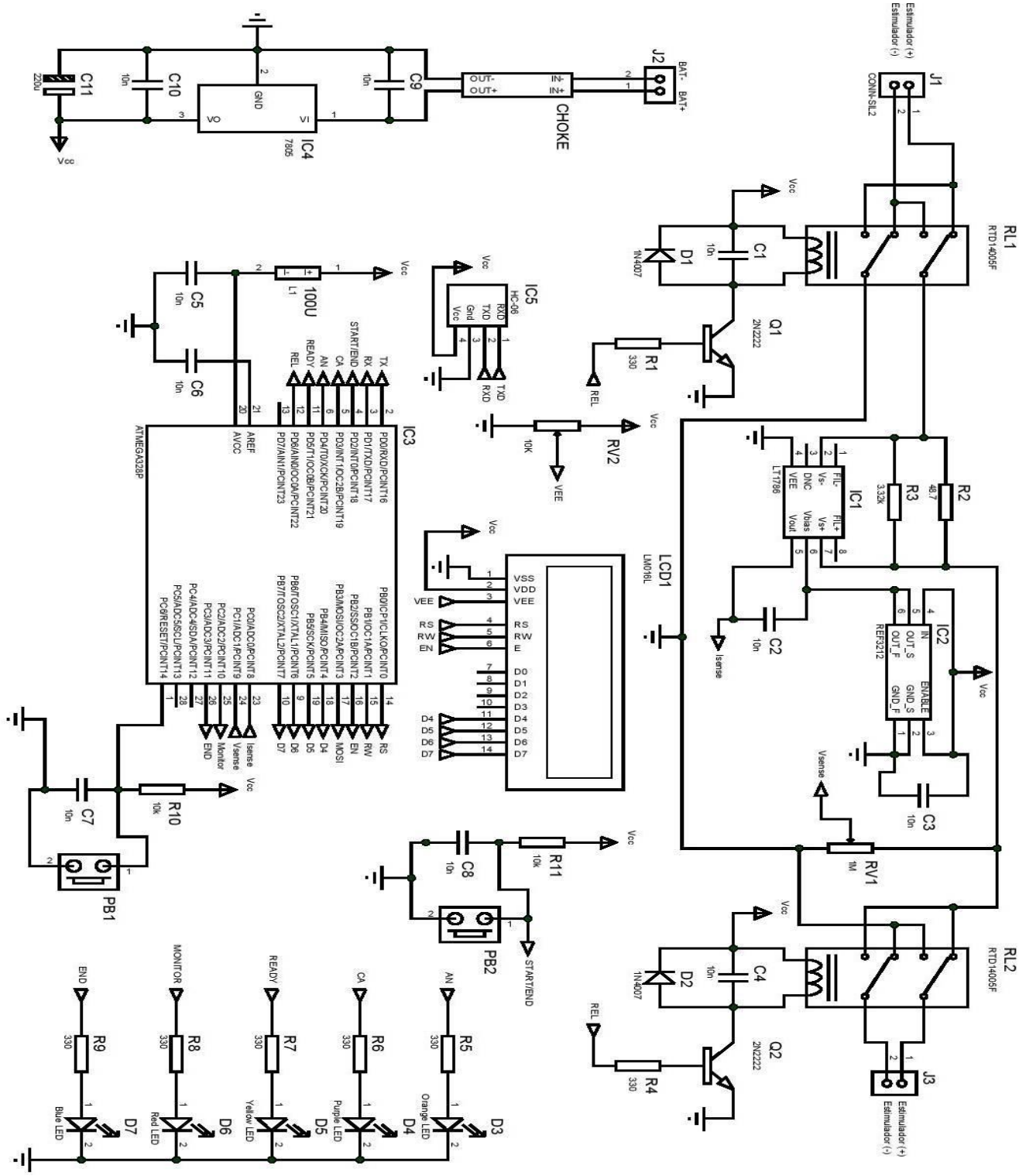
C.c.p. Dr. **Daniel San Juan Orta**. - Jefe del Depto. de Investigación Clínica

Insurgentes Sur # 3877 Col. La Fama 14269 México, D.F. Tel. (55) 56063822
www.innn.salud.gob.mx

ANEXO 2. DISEÑO EXPERIMENTAL



ANEXO 3. DIAGRAMA DEL CIRCUITO DE MEDICIÓN



ANEXO 4. CUESTIONARIO DE EFECTOS ADVERSOS

¿Experimentó usted alguno de los siguientes síntomas o efectos adversos?	Escriba el nivel de intensidad: 1-ausente, 2-leve, 3-moderado, 4-severo.	En caso de haber sentido algo, ¿Qué posibilidad considera de que la estimulación tDCS tenga que ver? (1-ninguna, 2-remota, 3-posiblemente, 4-muy probable, 5-definitivamente.)	Notas
Dolor de cabeza			
Dolor de cuello			
Dolor en el cuero cabelludo			
Hormigueo			
Sensación de quemadura			
Enrojecimiento de la piel			
Somnolencia			
Problemas de concentración			
Cambios de humor			
Otro (especifique)			

ANEXO 5. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio de correlación de la carga total en la estimulación transcraneal de corriente directa en el tratamiento de epilepsia focal.

Por favor, lea esta forma informativa con cuidado. Tómese el tiempo para hacer todas las preguntas que desee. El personal del estudio le explicará cualquier término o información que no comprenda con claridad.

1. INTRODUCCIÓN:

Un comité de ética en investigación y otro 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 baja corriente (1mA o 2mA) 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 carga eléctrica y número de sesiones. Actualmente, se han realizado estudios pilotos recientes o reportes de casos en adultos y niños epilépticos, en los que han participado 65 pacientes epilépticos, y la terapia han mostrado resultados contradictorios sobre su eficacia clínica, no obstante, todos indujeron una reducción de la actividad epileptiforme sin efectos adversos significativos (Fregni F et al., 2006; San Juan et al., 2011; Yook SW et al., 2011; Varga ET et al., 2011; Faria Paula et al, 2012; Auvichayapat N et al., 2013).

Antes de decidir si usted desearía participar en este estudio, por favor, lea esta información cuidadosamente y discútala con su médico y a cualquier persona que usted prefiera antes de aceptar. 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 focal de difícil control con tratamiento médico, la cual se caracteriza por tener más de 3 crisis de cualquier tipo por mes a pesar del uso de dos o más fármacos antiepilépticos en adecuadas dosis durante los últimos 12 meses.

En el proyecto actual se evaluará la eficacia de la carga eléctrica como factor determinante en la disminución de efectos anticonvulsivos y disminución de grafoelementos epileptiformes en electroencefalografía. Los pacientes serán distribuidos en cuatro grupos al azar. Los primeros dos grupos serán evaluados con estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) de 1mA por 20 minutos, el primer grupo en modo activo y el segundo en modo placebo; los restantes dos grupos serán evaluados con 2mA por 10 minutos, el primer grupo en modo activo y el otro en modo placebo. A todos los participantes se les medirá el voltaje transcraneal y la corriente de estimulación cada segundo por medio de un dispositivo no invasivo que será ubicado entre el paciente y el estimulador. Dicho dispositivo fue diseñado de tal manera que solo mida los valores ya mencionados, sin inducir algún estímulo. El dispositivo ha sido diseñado siguiendo los estrictos estándares de diseño de electrónica para medicina y revisado por el Comité del Posgrado en Ingeniería Biomédica de la UAM-Iztapalapa.

2. PARTICIPANTES

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

Criterios de inclusión:

- Cualquier sexo.
- Escolaridad primaria o superior.
- Edad mayor o igual a 18 y menor a 65 años.
- Tener un tratamiento de hasta tres FAEs
- Epilepsia focal, con una ocurrencia de crisis mayor a 3 eventos por mes a pesar del uso de FAEs durante los últimos 10 meses.
- Adecuado cumplimiento del tratamiento antiepiléptico establecido durante los 12 meses anteriores.
- Firma de la carta de consentimiento informado.
- Obtener por lo menos 23 puntos en el examen neuropsicológico Mini Mental.
- No padecer enfermedades cutáneas.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con pesudocrisis.
- Pacientes con craniectomía previa.
- Infección activa local en el cráneo.
- Implantes electrónicos y metálicos.
- Pacientes con epilepsia multifocal.
- Pacientes embarazadas o en lactancia.
- Pacientes con enfermedades crónico-degenerativas en el sistema nervioso.
- Pacientes en condiciones médicas crónicas agudizadas o agudas
- Pacientes fuera del rango de edad establecido.
- Pacientes con problemas cutáneos.
- Pacientes con cirugía de epilepsia previa.

3. PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Este proyecto pretende sentar las bases sobre el establecimiento de la carga eléctrica como modulador neuronal en la estimulación eléctrica transcraneal para conseguir un efecto clínico y electroencefalográfico significativo que permitan plantear estudios clínicos con un mayor nivel de complejidad en el diseño, incrementando la seguridad de la terapia, que en consecuencia tendrá un impacto en la calidad de vida de los pacientes epilépticos ofreciéndoles una opción segura, sencilla, accesible, no invasiva y efectiva, especialmente a los pacientes con epilepsias severas y fármaco-resistentes.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO
Preparación previa:

Durante la primera visita se registraran los datos clínicos, incluyendo la edad, género, condiciones médicas actuales, uso de medicamentos, confirmar el diagnóstico de epilepsia intratable. El médico del estudio o su asistente revisarán sus signos vitales y realizarán un examen físico completo. Se les realizarán pruebas neuropsicológicas y un electroencefalograma (EEG) de 30 minutos. Al finalizar se le pedirá a usted que durante un mes lleve un registro de cuántas crisis epilépticas le sucedan y describa el suceso.

Primera estimulación:

Previo a la estimulación eléctrica transcraneal se le interrogará nuevamente para verificar su participación en el estudio. Los pacientes serán admitidos en el Depto. de Neurofisiología para recibir el tratamiento. Por la mañana en el día del tratamiento, se le realizara un EEG convencional de 30 minutos. Posteriormente se les colocarán dos electrodos, un ánodo y un cátodo de caucho cubierto con esponja de 25 y 35 cm^2 humedecidos con solución salina al 0.9%. El sitio de colocación de los electrodos depende de las zonas epilépticas que muestre el EEG en ese momento. La dosis máxima de estimulación será de 2mA o 1mA o 0mA, dependiendo en qué grupo sea asignado.

Después del tratamiento se les realizará un nuevo estudio de EEG rutinario de 30 minutos. Al finalizar se le pedirá a usted que durante un mes lleve un registro de cuántas crisis epilépticas le sucedan y describa el suceso. Usted abandonará el hospital el mismo día del tratamiento.

Segunda estimulación

Previo a la estimulación eléctrica transcraneal se le interrogará nuevamente para verificar su participación en el estudio. Los pacientes serán admitidos en el Depto. de Neurofisiología para recibir el tratamiento. Por la mañana en el día del tratamiento, se le realizara un electroencefalograma (EEG) convencional de 30 minutos. Posteriormente se les colocarán dos electrodos, un ánodo y un cátodo de caucho cubierto con esponja de 25 cm^2 humedecidos con solución salina al 0.9%. El sitio de colocación de los electrodos depende de las zonas epilépticas que muestre el EEG en ese momento. La dosis máxima de estimulación será de 2mA o 1mA, dependiendo en qué grupo sea asignado.

Después del tratamiento se les realizará un nuevo estudio de EEG rutinario de 30 minutos. Al finalizar se le pedirá a usted que durante un mes lleve un registro de cuántas crisis epilépticas le sucedan y describa el suceso. Usted abandonará el hospital el mismo día del tratamiento.

Último registro de crisis epilépticas

Se le contactará vía telefónica o correo electrónico para que proporcione los datos del registro de crisis epilépticas durante el último mes a fin de evitarle venir al hospital. El paciente podrá obtener una cita extra con el investigador principal, para dudas relacionados con la estimulación eléctrica transcraneal.

5. COSTOS RELACIONADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio no cuenta con financiamiento externo. Los pacientes considerados a participar estarán exentos del pago de lo siguiente:

- Consultas médicas de Epileptología clínica extras relacionadas con el proyecto de investigación con el Dr. Daniel San Juan Orta.
- La terapia de estimulación eléctrica transcraneal.
- Los electroencefalogramas necesarios para el estudio
- Consultas médicas y procedimientos diagnósticos al inicio y seguimiento durante el estudio 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.

6. RIESGOS O INCONVENIENCIAS RAZONABLES Y PREVISIBLES

Las complicaciones asociadas al procedimiento pudieran ser: No mejoría de las crisis convulsivas, incremento de las crisis convulsivas (no reportado en la literatura al usar los parámetros que se utilizarán en este estudio), comezón u hormigueo en el sitio de la estimulación, estado epiléptico. 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. Si usted está o sospecha estar embarazada durante su participación en el estudio, contacte a su doctor del estudio inmediatamente.

9. 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 lo retirará del estudio aunque usted no lo desee. Estas razones pueden incluir situaciones que pongan en peligro la vida, porque 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.

10. RESPONSABILIDADES DEL PACIENTE

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

11. COMPENSACIONES POR LESIÓN

No se le cobrara 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 Secretaria de Salud. Los cuales deberán ser cubiertos por el sujeto.

El término “lesión directamente relacionada con la investigación” quiere decir que su lesión física fue causada por los procedimientos realizados apropiadamente, requeridos por el estudio y que sean diferentes del procedimiento del 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 notificara a la Dirección de Investigación del instituto de esta situación. Este proyecto no cuenta con financiamiento económico.

12. 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.

13. 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, o al Ing. Carlos Ignacio Sarmiento García al celular: 7712277011, email: carlos.sarmiento@itcm.edu.mx.

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 la oportunidad de hacer preguntas y he comprendido todas las respuestas. Otorgo mi consentimiento de manera libre y voluntaria para participar en el estudio "EFECTOS DE LA CARGA ELÉCTRICA TOTAL EN LA ESTIMULACIÓN DE CORRIENTE DIRECTA TRANSCRANEAL EN EL TRATAMIENTO DE EPILEPSIA FOCAL RESISTENTE A FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS".

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 de 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: _____

REFERENCIAS

[1] F. Rubio-Donnadieu, "Pharmacoresistance and Epilepsy," in *Pharmacoresistance in Epilepsy*, ed: Springer, 2013, pp. 1-9.

[2] R. S. Fisher, W. v. E. Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee*, et al.*, "Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)," *Epilepsia,* vol. 46, pp. 470-472 %@ 1528-1167, 2005.

[3] M. F. Bear, B. W. Connors, and M. A. Paradiso, *Neuroscience : exploring the brain*, 2016.

[4] M. L. López-Meraz, L. Rocha, M. Miquel, M. E. Hernández, R. T. Cárdenas, G. A. Coria-Ávila*, et al.*, "Conceptos básicos de la epilepsia," *Revista Médica de la Universidad Veracruzana,* vol. 9, pp. 31-37, 2009.

[5] J. Rho, R. Sankar, and C. E. Stafstrom, *Epilepsy: mechanisms, models, and translational perspectives*: CRC Press, 2010.

[6] O. World Health, "Epilepsy: Fact Sheet No 999.(2012)," ed, 2014.

[7] D. M. Durand and M. Bikson, "Suppression and control of epileptiform activity by electrical stimulation: a review," *Proceedings of the IEEE,* vol. 89, pp. 1065-1082 %@ 0018-9219, 2001.

[8] C. K. Mbuba and C. R. Newton, "Packages of care for epilepsy in low-and middle-income countries," *PLoS Med,* vol. 6, pp. e1000162 %@ 1549-1676, 2009.

[9] F. Rubio, A. J. Reséndiz, M. H. Sentiés, V. M. Alonso, L. P. Salgado, and P. J. Ramos, "Programa prioritario de epilepsia," ed: México: Sector Salud, 2007.

[10] D. San-Juan, S. Alvarado-León, J. Barraza-Díaz, N. M. Davila-Avila, A. H. Ruíz, and D. J. Anschel, "Prevalence of epilepsy, beliefs and attitudes in a rural community in Mexico: A door-to-door survey," *Epilepsy & Behavior,* vol. 46, pp. 140-143 %@ 1525-5050, 2015.

[11] I. E. Martínez-Juárez and L. E. Hernández-Vanegas, *Epilepsia*. Mexico City: INNN, 2014.

[12] F. García-Contreras, P. Constantino-Casas, A. Castro-Ríos, A. Nevárez-Sida, G. d. C. E. Correa, F. C. Rivera*, et al.*, "Direct medical costs for partial refractory epilepsy in Mexico," *Archives of medical research,* vol. 37, pp. 376-383 %@ 0188-4409, 2006.

[13] M. A. Nitsche and W. Paulus, "Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives," *Neurotherapeutics,* vol. 6, pp. 244-250 %@ 1933-7213, 2009.

[14] A. N. d. Medicina. (2016) Fisiopatología de la epilepsia. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*. 37-41.

[15] C. E. Stafstrom, "Persistent sodium current and its role in epilepsy," *Epilepsy Currents,* vol. 7, pp. 15-22 %@ 1535-7511, 2007.

[16] M. A. Rogawski and W. Löscher, "The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions," *Nature medicine,* vol. 10, pp. 685-692, 2004.

[17] D. W. McCandless, *Epilepsy: animal and human correlations*: Springer Science & Business Media, 2011.

[18] C. P. Panayiotopoulos, "Symptomatic and cryptogenic (probably symptomatic) focal epilepsies," in *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*, ed: Springer, 2010, pp. 435-496.

[19] P. Boon, K. Vonck, V. De Herdt, A. Van Dycke, M. Goethals, L. Goossens*, et al.*, "Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy," *Epilepsia,* vol. 48, pp. 1551-1560 %@ 1528-1167, 2007.

[20] M. K. Lyons, "Deep brain stimulation: current and future clinical applications," 2011, pp. 662-672 %@ 0025-6196.

[21] C. B. Dodrill and C. G. Matthews, "The role of neuropsychology in the assessment and treatment of persons with epilepsy," *American Psychologist,* vol. 47, pp. 1139 %@ 1935-990X, 1992.
[22] S. J. M. Smith, "EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry,* vol. 76, pp. ii2-ii7 %@ 1468-330X, 2005.
[23] J. I. Tracy, C. Lippincott, K. O. Stamos, and A. Berman, "Epilepsy and Cognitive Plasticity," *Handbook of Medical Neuropsychology,* p. 1.
[24] W. B. Barr, "Neuropsychological Assessment of Patients with Epilepsy," in *Handbook on the Neuropsychology of Epilepsy*, ed: Springer, 2015, pp. 1-36.
[25] N. Iqbal, H. Caswell, R. Muir, A. Cadden, S. Ferguson, H. Mackenzie*, et al.*, "Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: An extended study," *Epilepsia,* vol. 56, pp. 1301-1308 %@ 1528-1167, 2015.
[26] A. Indaco, P. B. Carrieri, C. Nappi, S. Gentile, and S. Striano, "Interictal depression in epilepsy," *Epilepsy research,* vol. 12, pp. 45-50 %@ 0920-1211, 1992.
[27] M. Quintana Aparicio and J. Peña Casanova, "Test Barcelona abreviado," 2010.
[28] M. Quintana, J. Peña-Casanova, G. Sánchez-Benavides, K. Langohr, R. M. Manero, M. Aguilar*, et al.*, "Spanish multicenter normative studies (Neuronorma project): norms for the abbreviated Barcelona Test," *Archives of clinical neuropsychology,* vol. 26, pp. 144-157 %@ 0887-6177, 2011.
[29] M. A. Villa, "El Test Barcelona abreviado (TB-A) constituye un instrumento de exploración neuropsicológica general que ha mostrado ser sensible y válido en la detección de deterioro cognitivo," Master's degree, Facultad de Estudios Superiores de Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, 1999.
[30] G. A. Baker, A. Jacoby, D. Buck, C. Stalgis, and D. Monnet, "Quality of life of people with epilepsy: a European study," *Epilepsia,* vol. 38, pp. 353-362 %@ 1528-1167, 1997.
[31] A. Kutlu and H. Ünalan, *Quality of Life and Psychiatric Aspects in Epilepsy*: INTECH Open Access Publisher, 2011.
[32] H. A. Bender, "The Neuropsychological Assessment of Culturally and Linguistically Diverse Epilepsy Patients," in *Handbook on the Neuropsychology of Epilepsy*, ed: Springer, 2015, pp. 317-344.
[33] J. A. Cramer, G. Van Hammée, and N. S. Group, "Maintenance of improvement in health-related quality of life during long-term treatment with levetiracetam," *Epilepsy & Behavior,* vol. 4, pp. 118-123 %@ 1525-5050, 2003.
[34] I. Moreno-Duarte, N. Gebodh, P. Schestatsky, B. Guleyupoglu, D. Reato, M. Bikson*, et al.*, "Transcranial electrical stimulation: Transcranial direct current stimulation (tDCS), transcranial alternating current stimulation (tACS), transcranial pulsed current stimulation (tPCS) and transcranial random noise stimulation (tRNS)," *The stimulated brain: Cognitive enhancement using non-invasive brain stimulation,* pp. 35-59, 2014.
[35] C. I. Sarmiento, D. San-Juan, and V. B. S. Prasath, "Letter to the Editor: Brief history of transcranial direct current stimulation (tDCS): from electric fishes to microcontrollers," *Psychological medicine,* vol. 46, pp. 3259 %@ 0033-2917, 2016.
[36] W. Löscher, A. J. Cole, and M. J. McLean, "Commentary: physical approaches for the treatment of epilepsy: electrical and magnetic stimulation and cooling," *Neurotherapeutics,* vol. 6, pp. 258-262 %@ 1933-7213, 2009.
[37] M. A. Rogawski and G. L. Holmes, "Nontraditional epilepsy treatment approaches," *Neurotherapeutics,* vol. 6, pp. 213-217 %@ 1933-7213, 2009.

[38] J. Austria-Velazquez, E. Marin-Monterroso, A. Bramasco-Avilez, M. A. Alonso-Vanegas, O. Zorro-Guio, E. Brust-Maschler*, et al.*, "Estimulacion del nervio vago en pacientes con epilepsia refractaria: experiencia en Mexico con 35 casos," *BOLETIN MEDICO-HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO,* vol. 63, pp. S89 %@ 0539-6115, 2006.

[39] R. Coben and J. R. X. Evans, *Neurofeedback and neuromodulation techniques and applications*: Academic Press, 2010.

[40] D. M. Andrade, D. Zumsteg, C. Hamani, M. Hodaie, S. Sarkissian, A. M. Lozano*, et al.*, "Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy," *Neurology,* vol. 66, pp. 1571-1573 %@ 0028-3878, 2006.

[41] C. Wu and A. D. Sharan, "Neurostimulation for the treatment of epilepsy: a review of current surgical interventions," *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface,* vol. 16, pp. 10-24 %@ 1525-1403, 2013.

[42] M. A. Nitsche, L. G. Cohen, E. M. Wassermann, A. Priori, N. Lang, A. Antal*, et al.*, "Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008," *Brain stimulation,* vol. 1, pp. 206-223 %@ 1935-861X, 2008.

[43] D. San-juan, L. Morales-Quezada, A. J. O. Garduño, M. Alonso-Vanegas, M. F. González-Aragón, D. A. E. López*, et al.*, "Transcranial direct current stimulation in epilepsy," *Brain stimulation,* vol. 8, pp. 455-464 %@ 1935-861X, 2015.

[44] P. B. Fitzgerald, "Transcranial pulsed current stimulation: A new way forward?," *Clinical Neurophysiology,* vol. 125, pp. 217-219 %@ 1388-2457, 2014.

[45] A. Antal and W. Paulus, "Transcranial alternating current stimulation (tACS)," *Frontiers in human neuroscience,* vol. 7, 2013.

[46] S. Jaberzadeh, A. Bastani, and M. Zoghi, "Anodal transcranial pulsed current stimulation: a novel technique to enhance corticospinal excitability," *Clinical Neurophysiology,* vol. 125, pp. 344-351 %@ 1388-2457, 2014.

[47] T. O. Bergmann, S. Groppa, M. Seeger, M. Mölle, L. Marshall, and H. R. Siebner, "Acute changes in motor cortical excitability during slow oscillatory and constant anodal transcranial direct current stimulation," *Journal of neurophysiology,* vol. 102, pp. 2303-2311 %@ 0022-3077, 2009.

[48] S. Groppa, T. O. Bergmann, C. Siems, M. Mölle, L. Marshall, and H. R. Siebner, "Slow-oscillatory transcranial direct current stimulation can induce bidirectional shifts in motor cortical excitability in awake humans," *Neuroscience,* vol. 166, pp. 1219-1225 %@ 0306-4522, 2010.

[49] B. S. Chander, M. Witkowski, C. Braun, S. E. Robinson, J. Born, L. G. Cohen*, et al.*, "tACS phase locking of frontal midline theta oscillations disrupts working memory performance," *Frontiers in cellular neuroscience,* vol. 10, 2016.

[50] D. San-Juan, C. I. Sarmiento, A. Hernandez-Ruiz, E. Elizondo-Zepeda, G. Santos-Vázquez, G. Reyes-Acevedo*, et al.*, "Transcranial Alternating Current Stimulation: A potential risk for genetic generalized epilepsy patients (Study Case)," *Frontiers in Neurology,* vol. 7, 2016.

[51] S. Grimnes, "Pathways of ionic flow through human skin in vivo," *Acta dermato-venereologica,* vol. 64, pp. 93 %@ 0001-5555, 1984.

[52] R. S. Khandpur, *Handbook of biomedical instrumentation*: Tata McGraw-Hill Education, 1992.

[53] W. B. Kouwenhoven, "Effects of electricity on the human body," *Electrical engineering,* vol. 68, pp. 199-203 %@ 0095-9197, 1949.

[54] *IEC 479-1. Effects of current on human beings and livestock*, 1994.

[55] Ø. G. Martinsen, S. Grimnes, and H. Piltan, "Cutaneous perception of electrical direct current," *ITBM-RBM,* vol. 25, pp. 240-243 %@ 1297-9562, 2004.

[56] A. S. A. (ASA), "SAFE LIMITS OF DC VOLTAGES," in *Appendix A Zones of Physiological Effects* vol. EP 00 00 00 08 SP ed. Australia, 2013.

[57] F. Fregni, M. A. Nitsche, C. K. Loo, A. R. Brunoni, P. Marangolo, J. Leite*, et al.*, "Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel," *Clinical research and regulatory affairs,* vol. 32, pp. 22-35 %@ 1060-1333, 2015.

[58] M. A. Nitsche, D. Liebetanz, N. Lang, A. Antal, F. Tergau, and W. Paulus, "Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans," *Clinical Neurophysiology,* vol. 114, pp. 2220-2222 %@ 1388-2457, 2003.

[59] M. A. Nitsche, M. S. Nitsche, C. C. Klein, F. Tergau, J. C. Rothwell, and W. Paulus, "Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex," *Clinical Neurophysiology,* vol. 114, pp. 600-604 %@ 1388-2457, 2003.

[60] J. S. Reidler, S. Zaghi, and F. Fregni, "Neurophysiological Effects of Transcranial Direct Current Stimulation," *Neurofeedback and neuromodulation techniques and applications,* p. 319, 2011.

[61] D. Liebetanz, R. Koch, S. Mayenfels, F. König, W. Paulus, and M. A. Nitsche, "Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats," *Clinical Neurophysiology,* vol. 120, pp. 1161-1167 %@ 1388-2457, 2009.

[62] A. T. Hill, P. B. Fitzgerald, and K. E. Hoy, "Effects of anodal transcranial direct current stimulation on working memory: a systematic review and meta-analysis of findings from healthy and neuropsychiatric populations," *Brain stimulation,* vol. 9, pp. 197-208 %@ 1935-861X, 2016.

[63] C. Poreisz, K. Boros, A. Antal, and W. Paulus, "Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients," *Brain research bulletin,* vol. 72, pp. 208-214 %@ 0361-9230, 2007.

[64] W. F. Agnew and D. B. McCreery, "Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials," *Neurosurgery,* vol. 20, pp. 143-147 %@ 0148-396X, 1987.

[65] A. V. Peterchev, T. A. Wagner, P. C. Miranda, M. A. Nitsche, W. Paulus, S. H. Lisanby*, et al.*, "Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: definition, selection, and reporting practices," *Brain Stimulation,* vol. 5, pp. 435-453 %@ 1935-861X, 2012.

[66] N. S. Fitz and P. B. Reiner, "The challenge of crafting policy for do-it-yourself brain stimulation," *Journal of medical ethics,* pp. medethics-2013-101458 %@ 1473-4257, 2013.

[67] F. Fregni, S. Thome-Souza, M. A. Nitsche, S. D. Freedman, K. D. Valente, and A. Pascual-Leone, "A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy," *Epilepsia,* vol. 47, pp. 335-342 %@ 1528-1167, 2006.

[68] D. San-Juan, J. d. D. D. C. Calcáneo, M. F. González-Aragón, L. B. Maldonado, Á. M. Avellán, E. V. G. Argumosa*, et al.*, "Transcranial direct current stimulation in adolescent and adult Rasmussen's encephalitis," *Epilepsy & Behavior,* vol. 20, pp. 126-131 %@ 1525-5050, 2011.

[69] S.-W. Yook, S.-H. Park, J.-H. Seo, S.-J. Kim, and M.-H. Ko, "Suppression of seizure by cathodal transcranial direct current stimulation in an epileptic patient-a case report," *Annals of rehabilitation medicine,* vol. 35, pp. 579-582 %@ 2234-0645, 2011.

[70] N. Auvichayapat, A. Rotenberg, R. Gersner, S. Ngodklang, S. Tiamkao, W. Tassaneeyakul*, et al.*, "Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy," *Brain stimulation,* vol. 6, pp. 696-700 %@ 1935-861X, 2013.

[71] E. T. Varga, D. Terney, M. D. Atkins, M. Nikanorova, D. S. Jeppesen, P. Uldall*, et al.*, "Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during

slow sleep: a controlled study," *Epilepsy research,* vol. 97, pp. 142-145 %@ 0920-1211, 2011.

[72] G. Assenza, C. Campana, D. Formica, E. Schena, F. Taffoni, G. Di Pino*, et al.*, "Efficacy of cathodal transcranial direct current stimulation in drug-resistant epilepsy: a proof of principle," 2014, pp. 530-533 %@ 1424479290.

[73] F. R.-A. Rubio-Donnadieu, JC, Alonso-Vanegas, MA. Sentíes-Madrid, H. , *Epilepsia*: Editorial Alfil, 2016.

[74] J. M. Rho, R. Sankar, C. E. Stafstrom, and C. E. Stafstrom, "Pathophysiological Mechanisms of Seizures and Epilepsy," in *Epilepsy: Mechanisms, Models, and Translational Perspectives*, ed: CRC Press, 2010, pp. 3-19 %@ 142008559X.

[75] A. L. Mangia, M. Pirini, and A. Cappello, "Transcranial direct current stimulation and power spectral parameters: a tDCS/EEG co-registration study," *Frontiers in human neuroscience,* vol. 8, pp. 601 %@ 1662-5161, 2014.

[76] S. C. Dhamne, D. Ekstein, Z. Zhuo, R. Gersner, D. Zurakowski, T. Loddenkemper*, et al.*, "Acute seizure suppression by transcranial direct current stimulation in rats," *Annals of clinical and translational neurology,* vol. 2, pp. 843-856 %@ 2328-9503, 2015.

[77] G. Ardolino, B. Bossi, S. Barbieri, and A. Priori, "Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain," *The Journal of physiology,* vol. 568, pp. 653-663 %@ 1469-7793, 2005.

[78] P. Schestatsky, L. Morales-Quezada, and F. Fregni, "Simultaneous EEG monitoring during transcranial direct current stimulation," *JoVE (Journal of Visualized Experiments),* pp. e50426-e50426 %@ 1940-087X, 2013.

[79] Y. Salimpour, Z. Wei, P. Q. Duy, and W. S. Anderson, "Does transcranial direct current stimulation actually deliver DC stimulation?," *Brain stimulation %@ 1935-861X,* 2016.

[80] C. J. Stagg and M. A. Nitsche, "Physiological basis of transcranial direct current stimulation," *The Neuroscientist,* vol. 17, pp. 37-53 %@ 1073-8584, 2011.

[81] C. J. Stagg, G. Jayaram, D. Pastor, Z. T. Kincses, P. M. Matthews, and H. Johansen-Berg, "Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning," *Neuropsychologia,* vol. 49, pp. 800-4, Apr 2011.

[82] C. K. Loo, D. M. Martin, A. Alonzo, S. Gandevia, P. B. Mitchell, and P. Sachdev, "Avoiding skin burns with transcranial direct current stimulation: preliminary considerations," *International Journal of Neuropsychopharmacology,* vol. 14, pp. 425-426 %@ 1461-1457, 2011.

[83] M. B. Iyer, U. Mattu, J. Grafman, M. Lomarev, S. Sato, and E. M. Wassermann, "Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals," *Neurology,* vol. 64, pp. 872-875 %@ 0028-3878, 2005.

[84] D. Liebetanz, F. Klinker, D. Hering, R. Koch, M. A. Nitsche, H. Potschka*, et al.*, "Anticonvulsant Effects of Transcranial Direct-current Stimulation (tDCS) in the Rat Cortical Ramp Model of Focal Epilepsy," *Epilepsia,* vol. 47, pp. 1216-1224 %@ 1528-1167, 2006.

[85] R. Markell and G. Brisebois, "Sense Milliamps to Kiloamps and Digitize to 12 Bits–Design Note 227," *ELECTRONIC DESIGN,* vol. 48, pp. U1-U2 %@ 0013-4872, 2000.

[86] J. N. Acharya, A. J. Hani, P. D. Thirumala, and T. N. Tsuchida, "American Clinical Neurophysiology Society Guideline 3: A Proposal for Standard Montages to Be Used in Clinical EEG," *Journal of clinical neurophysiology,* vol. 33, pp. 312-316, 2016.

[87] A. R. Brunoni, J. Amadera, B. Berbel, M. S. Volz, B. G. Rizzerio, and F. Fregni, "A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation," *International Journal of Neuropsychopharmacology,* vol. 14, pp. 1133-1145 %@ 1461-1457, 2011.

[88] L. G. Portney and M. P. Watkins, *Foundations of clinical research: applications to practice*: FA Davis, 2015.
[89] S. K. Gupta, "Intention-to-treat concept: a review," *Perspectives in clinical research,* vol. 2, pp. 109 %@ 2229-3485, 2011.
[90] K. Boutis and A. Willan, "Intention-to-treat and per-protocol analysis," *Canadian Medical Association Journal,* vol. 183, pp. 696-696 %@ 0820-3946, 2011.
[91] A. J. Vickers and D. G. Altman, "Statistics notes: missing outcomes in randomised trials," *BMJ,* vol. 346, pp. f3438 %@ 1756-1833, 2013.
[92] M. J. Azur, E. A. Stuart, C. Frangakis, and P. J. Leaf, "Multiple imputation by chained equations: what is it and how does it work?," *International journal of methods in psychiatric research,* vol. 20, pp. 40-49 %@ 1557-0657, 2011.
[93] G. E. P. Box and D. R. Cox, "An analysis of transformations," *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological),* pp. 211-252 %@ 0035-9246, 1964.
[94] J. W. Osborne, "Improving your data transformations: Applying the Box-Cox transformation," *Practical Assessment, Research & Evaluation,* vol. 15, pp. 1-9, 2010.
[95] J. W. Tukey, "Exploratory data analysis," 1977.
[96] J. M. Orr, P. R. Sackett, and C. L. Z. Dubois, "Outlier detection and treatment in I/O psychology: A survey of researcher beliefs and an empirical illustration," *Personnel Psychology,* vol. 44, pp. 473-486 %@ 1744-6570, 1991.
[97] M. Zoghi, T. J. O'Brien, P. Kwan, M. J. Cook, M. Galea, and S. Jaberzadeh, "Cathodal transcranial direct-current stimulation for treatment of drug-resistant temporal lobe epilepsy: A pilot randomized controlled trial," *Epilepsia Open,* vol. 1, pp. 130-135 %@ 2470-9239, 2016.
[98] E. Perucca, "What clinical trial designs have been used to test antiepileptic drugs and do we need to change them?," *Epileptic Disorders,* vol. 14, pp. 124-131 %@ 1950-6945, 2012.
[99] R. Dengler, "Guidelines for low intensity transcranial electrical stimulation–an overdue step in a fairly uncontrolled field," *Clinical Neurophysiology %@ 1388-2457,* 2017.
[100] M. Bikson, P. Grossman, C. Thomas, A. L. Zannou, J. Jiang, T. Adnan*, et al.*, "Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016," *Brain stimulation,* vol. 9, pp. 641-661 %@ 1935-861X, 2016.
[101] M. A. Nitsche and M. X. Bikson, "Extending the parameter range for tDCS: Safety and tolerability of 4 mA stimulation," ed: Elsevier, 2017.
[102] J. Berquó, "Electrical Hazards," G. R. f. Q. Assurance, Ed., ed. Brazil: Aerospace Product Certifier, 2012, p. 2.