

REVISIÓN

Epilepsia como una enfermedad de redes neuronales. Un punto de vista neurofisiológico

D. San-Juan^{a,*} y D.A. Rodríguez-Méndez^b

^a Departamento de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México

^b Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca de Lerdo, México

Recibido el 28 de enero de 2020; aceptado el 12 de junio de 2020

Accesible en línea el 8 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Epilepsia;
Redes;
Conectoma;
EEG;
Neuronal;
Cirugía de epilepsia

KEYWORDS

Epilepsy;
Networks;
Connectome;
EEG;
Neurons;
Epilepsy surgery

Resumen

Introducción: La epilepsia es un conjunto de redes de estructuras cerebrales representadas bilateralmente, que están funcional y anatómicamente conectadas; en la epilepsia, la actividad de cualquier parte del cerebro afecta la actividad de las demás. Esto es relevante para el entendimiento de la fisiopatología, la etiología, el diagnóstico y la prognosis de esta enfermedad.

Objetivo: Revisar el estado del arte en cuanto al entendimiento de la visión neurofisiológica de la epilepsia como una enfermedad de redes neuronales.

Resultados: Se describen los principios básicos y avanzados de la epilepsia como enfermedad de redes neuronales usando distintos métodos clínicos y matemáticos con una visión neurofisiológica, indicando las limitaciones de estos hallazgos en el contexto clínico.

Conclusiones: La epilepsia es una enfermedad de redes neuronales complejas cuyo entendimiento permitirá mejorar los tratamientos disponibles y la certeza pronóstica.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Epilepsy as a disease affecting neural networks: A neurophysiological perspective

Abstract

Introduction: The brain is a series of networks of functionally and anatomically connected, bilaterally represented structures; in epilepsy, activity of any part of the brain affects activity in the other parts. This is relevant for understanding the pathophysiology, diagnosis, and prognosis of the disease.

Objective: In this study, we present a state-of-the-art review of the neurophysiological view of epilepsy as a disease affecting neural networks.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pegaso31@yahoo.com (D. San-Juan).

Results: We describe the basic and advanced principles of epilepsy as a disease affecting neural networks, based on the use of different clinical and mathematical techniques from a neurophysiological perspective, and signal the limitations of these findings in the clinical context.

Conclusions: Epilepsy is a disease affecting complex neural networks. Understanding these will enable better management and prognostic confidence.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La epilepsia es una enfermedad crónica del sistema nervioso central que afecta a individuos de todas las edades y su distribución es global¹. Estimados del 2016 del estudio de costo global por enfermedad, lesiones y factores de riesgo (del inglés Global Burden of Diseases [GBD]) sugieren que la epilepsia contribuye con un 0,5% de los años de vida ajustados a la discapacidad (del inglés, disability-adjusted life-years [DALY]) debido a todas las enfermedades y heridas, además de contribuir con un 5,0% de los DALY atribuibles a desórdenes neurológicos. De acuerdo con el estudio GBD, 45,9 millones (39,9-54,6) de pacientes tuvieron epilepsia (considerando a la epilepsia idiopática y secundaria)².

Definiciones de epilepsia y crisis epiléptica

La epilepsia es un desorden del cerebro caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas y a las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicosociales y sociales de esta condición³. Una crisis epiléptica es una ocurrencia transitoria de signos o síntomas debidos a la actividad excesiva o sincronizada de actividad neural en el cerebro³.

La epilepsia se manifiesta clínicamente como la enfermedad del cerebro definida por cualquiera de las siguientes condiciones: 1) al menos 2 crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) que ocurren en menos de 24 h; 2) una crisis epiléptica no provocada (o refleja) y la probabilidad de nuevas crisis epilépticas similares con un riesgo de recurrencia general (al menos 60%) después de 2 crisis epilépticas no provocadas, dentro de los siguientes 10 años⁴.

La presente clasificación de epilepsias de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) ha sido actualizada para reflejar nuestra nueva comprensión de las epilepsias y sus mecanismos en concordancia con los últimos avances científicos⁵. Después del diagnóstico de un tipo de convulsión, el siguiente paso es el diagnóstico del tipo de epilepsia, incluyendo epilepsia focal, epilepsia generalizada, combinada (focal y generalizada), así como epilepsias desconocidas⁵. Esta división está basada en una red neural compleja elaborada de datos neurofisiológicos y neuroanatómicos de neuronas y áreas lobares y hemisféricas⁵.

La zona epileptogénica

En 1993, Lüders et al. definieron la zona epileptogénica (ZE) como «el área del córtex que es necesaria y suficiente para iniciar crisis epilépticas y cuya remoción (o desconexión) es necesaria para la completa cesación de crisis epilépticas»⁶ (fig. 1). El concepto de ZE de Lüders et al. se vuelve significativo solo cuando se ve en el contexto de la definición de 5 zonas corticales propuestas para la evaluación prequirúrgica:

1. zona irritativa: área de la corteza que genera grafoelementos epileptiformes interictales;
2. área de inicio de crisis epilépticas: área de la corteza donde inician las crisis epilépticas clínicas;
3. zona sintomatogénica: área de la corteza que, cuando se activa, produce los síntomas o signos iniciales ictales;
4. lesión epileptogénica: lesión macroscópica que causa las crisis epilépticas dado a que la lesión en sí misma es epileptogénica o por hiperexcitabilidad secundaria y,
5. zona de déficit funcional: área de la corteza que no está funcionando normalmente en el periodo interictal⁷.

Sin embargo, no existe una medida prequirúrgica directa de la ZE, su delineación es un ejercicio puramente conceptual que incorpora datos derivados de múltiples pruebas y varios componentes de una evaluación prequirúrgica⁷.

Epilepsia como red neuronal anormal

En 2002, Spencer definió la epilepsia como un desorden de redes neuronales funcional y anatómicamente conectadas, representadas bilateralmente, como un conjunto de estructuras corticales y subcorticales en el cual la actividad de cualquier parte afecta la actividad de las demás⁸. Este acercamiento es fundamental para algunas terapias de estimulación profunda del cerebro⁹, la estimulación del nervio vago (VNS)¹⁰ o la neuroestimulación responsiva cerebral¹¹, en las cuales el tratamiento aplicado (dirigido a cualquier región de la red) debería teóricamente ser tan efectivo como aquellos tratamientos dirigidos al «foco» específico de actividad epiléptica⁸. De la misma manera, este es un factor clave en la identificación de la distribución anatómica de los procesos epileptogénicos, incluyendo la cirugía de epilepsia¹².

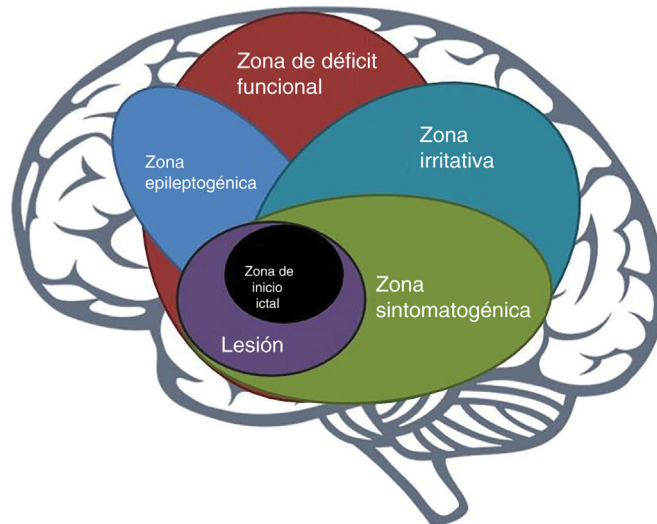


Figura 1 Superposición de zonas de importancia epiléptica.

En humanos, el estudio de la epilepsia como red está basado en estudios de neuroimagen (resonancia magnética, tomografía por emisión de fotón único o tomografía por emisión de positrones)¹³ y técnicas neurofisiológicas (electroencefalografía, estimulación magnética transcranial o magnetoencefalografía) que cuentan con diversas resoluciones espaciales y temporales, limitaciones y ventajas del análisis estructural o funcional de las áreas del cerebro¹⁴. Algunas de ellas son invasivas (electrocorticografía intraoperatoria, estéreo-EEG o electrodos profundos) pero con una resolución espacial limitada¹⁵. Todos los estudios tienen como objetivo evaluar los estados ictales (crisis epilépticas) o interictales (entre crisis epilépticas) para delinear las áreas epileptogénicas involucradas en cada epilepsia¹⁶.

Métodos de grabación y análisis de redes epilépticas usando señales electroencefalográficas

Existen varios métodos para delinear redes epilépticas utilizando análisis de frecuencia o tiempo-frecuencia de señales de EEG grabadas invasivamente¹⁷ y no invasivamente¹⁸, mapas de epileptogénesis¹⁹ o índices de epileptogenicidad²⁰. Describimos algunos principios generales y sus aplicaciones en redes neurales relacionadas a epilepsia en las siguientes secciones.

Análisis de conectividad

Este acercamiento está basado en la estimación matemática de la relación entre 2 señales provenientes de diferentes partes del cerebro^{19,21,22}. Con este análisis es posible analizar los datos de neuroimagen y neurofisiológicos durante los periodos ictales e interictales²³. Por ejemplo, el acoplamiento dinámico entre la conectividad local de resonancia magnética funcional (fMRI) con EEG interictal en la epilepsia focal sugiere que hay una fuerte relación que varía en el tiempo entre la conectividad local fMRI y el poder

en el EEG interictal en epilepsia focal²³. Usualmente, este acoplamiento de técnicas identifica redes epilépticas más consistentes en comparación con la utilización de solo uno de sus componentes por separado²³⁻²⁵. Varios estadísticos lineales (coherencia, análisis de regresión lineal) o no lineales (información mutua, análisis de regresión no lineal, índices de similitud basados en trayectorias espaciales de estado reconstruidas de señales observadas) han sido usados^{26,27}. Algunos estudios muestran que los métodos no lineales (coeficiente de correlación no lineal, entropía de transferencia, sincronización de fase e información mutua) son más eficientes para medir la conectividad que los métodos lineales (como el coeficiente de correlación cruzada) en los grafoelementos epiléptiformes interictales provenientes de datos de EEG-denso no invasivo^{26,28}. Las correlaciones entre las series de tiempo pueden ser estimadas directamente en las series de tiempo, en el dominio de la frecuencia o en «wavelets», donde la resolución temporal puede ser adaptada como función de la frecuencia^{29,30}.

Análisis de causalidad

Las relaciones causales y la dirección del flujo de información dentro de una serie temporal multivariada han sido bien estudiadas bajo el concepto de causalidad grangiana³¹; este enfoque tiene importantes aplicaciones en neurociencia, incluyendo el estudio de la epilepsia³². La causalidad de Granger es un concepto estadístico basado en la predicción. De acuerdo con este concepto, si una señal X1 «causa de Granger» (o «G-causa») y una señal X2 existen, y los valores pasados de X1 contienen información que ayuda a predecir X2 más allá de la información de valores pasados de X2, entonces X1 actúa como causa de X2. La formulación matemática está basada en la regresión lineal de procesos estocásticos³¹. Por otro lado, la definición de causalidad de Granger ha sido extendida a casos no lineales en el dominio del tiempo y de la frecuencia, basados en estadísticos no paramétricos³². Dos de estas técnicas son la función de transferencia directa para estimar las relaciones de recorridos directos sobre recorridos indirectos³³ y la frecuencia en

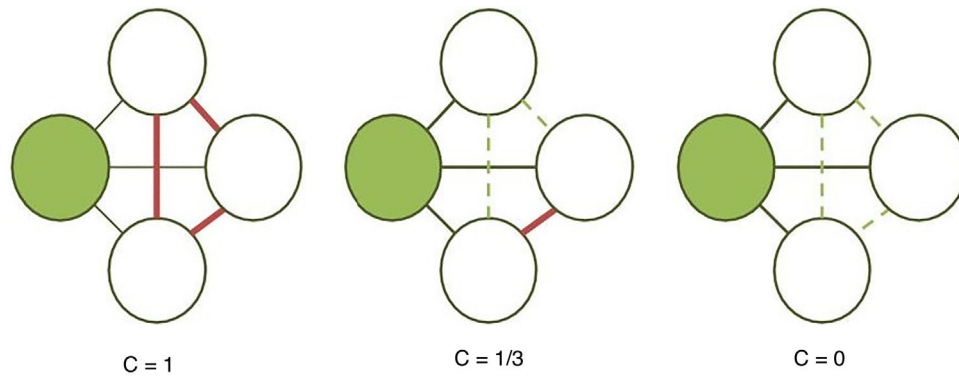


Figura 2 Cálculo del coeficiente de agrupamiento (C). Se calcula para un nodo sombreado dado como la proporción de conexiones (líneas continuas gruesas) entre sus vecinos (nodos blancos), siendo 1 en la primera red debido a que todas las conexiones posibles están establecidas, $1/3$ en la segunda porque solo 1 de 3 posibles conexiones existe y 0 en la última ya que los nodos blancos no están conectados (líneas discontinuas).

la coherencia directa parcial³². La causalidad de Granger ayudó a localizar las redes ictales a partir de datos interictales, como fue demostrado en un trabajo publicado en 16 de 25 pacientes con epilepsia focal³⁴.

Análisis basado en teoría de grafos

El campo de la teoría de grafos tiene sus inicios en 1735, cuando Leonhard Euler resolvió el mítico problema de los puentes de Königsberg. Este problema consistió en preguntar si los 7 puentes de Königsberg, una ciudad ahora llamada Kaliningrad, podían ser atravesados en un recorrido, de tal manera que se atravesará cada puente una y solo una vez, después de haber reformulado las masas de tierra como «nodos» y los puentes como «bordes»; probó que era posible. En teoría de grafos, una gráfica G es definida como un conjunto de vértices (nodos) y aristas que los conectan, por ejemplo, $G = (V, E)$, donde V denota un conjunto finito de vértices y E denota un el conjunto de aristas entre ellos, con E siendo un subconjunto del producto cartesiano $V \times V$ de pares de distintos nodos. G es usado para representar las dependencias condicionales entre los nodos; específicamente, cada arista o conexión entre nodos representa dicha relación de dependencia condicional. Este enfoque permite el análisis estructural y funcional a diferentes niveles de complejidad. Dependiendo de la aplicación neurológica, se pueden construir redes que estén dirigidas o no dirigidas, pero usualmente se utilizan redes recíprocas (no dirigidas)^{35,36}.

El coeficiente de agrupamiento (fig. 2) y la longitud media de trayectoria (fig. 3) están entre los parámetros más usados en la teoría de grafos. Para un nodo dado, las medidas de agrupamiento miden la densidad de conexión entre sus nodos vecinos; se relaciona la eficiencia local y cuantifica cuán robustamente una red compensaría la pérdida de un nodo dado³⁷. El coeficiente de agrupamiento general es el promedio de todos los coeficientes de agrupamiento individuales de los nodos. El ejemplo contrasta un nodo con alto coeficiente de agrupamiento contra uno de bajo coeficiente. La longitud de la trayectoria característica cuantifica el valor promedio de la longitud de los caminos más pequeños entre todos los pares posibles de nodos para una red dada.

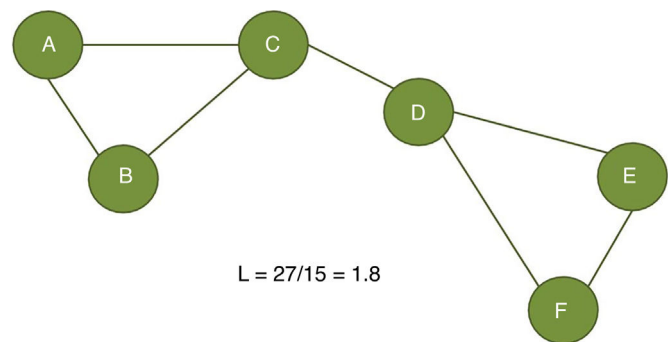


Figura 3 Cálculo de la longitud media de trayectoria (L). Se define como el promedio de la distancia entre todos los pares de nodos en una gráfica, en este ejemplo, se mide la distancia entre los 15 posibles pares de nodos (distancia total de 27) y se divide por el número de pares (15).

Las redes con longitudes de camino más cortas son consideradas globalmente eficientes³⁸. La interacción entre el agrupamiento y la longitud del camino pueden caracterizar la topología de una red. Las redes de enrejado regular tienen alto agrupamiento y longitud de camino; las redes aleatorias, por otro lado, tienen bajo agrupamiento y longitud de camino. Las redes tipo «pequeño-mundo» tienen altos índices de agrupamiento y baja longitud de camino y por ello combinan una organización local y global eficiente^{21,38}. En una escala intermedia, se pueden evaluar comunidades de nodos; nodos dentro de un módulo están más densamente conectados entre ellos que a nodos de un módulo distinto^{39,40}.

Estudios iniciales han recolectado evidencia de que las epilepsias focales están asociadas con alteraciones en la red topológica en el cerebro entero³⁸. La teoría de grafos puede ser usada en el periodo interictal⁴¹, ictal⁴² y preictal⁴³. Una de las mayores ventajas de la teoría de grafos es resumir las interacciones complejas de la información del cerebro provenientes de neuroimagen o test neurofisiológicos; sin embargo, aún existen limitaciones en la interpretación de resultados^{35,36,38}.

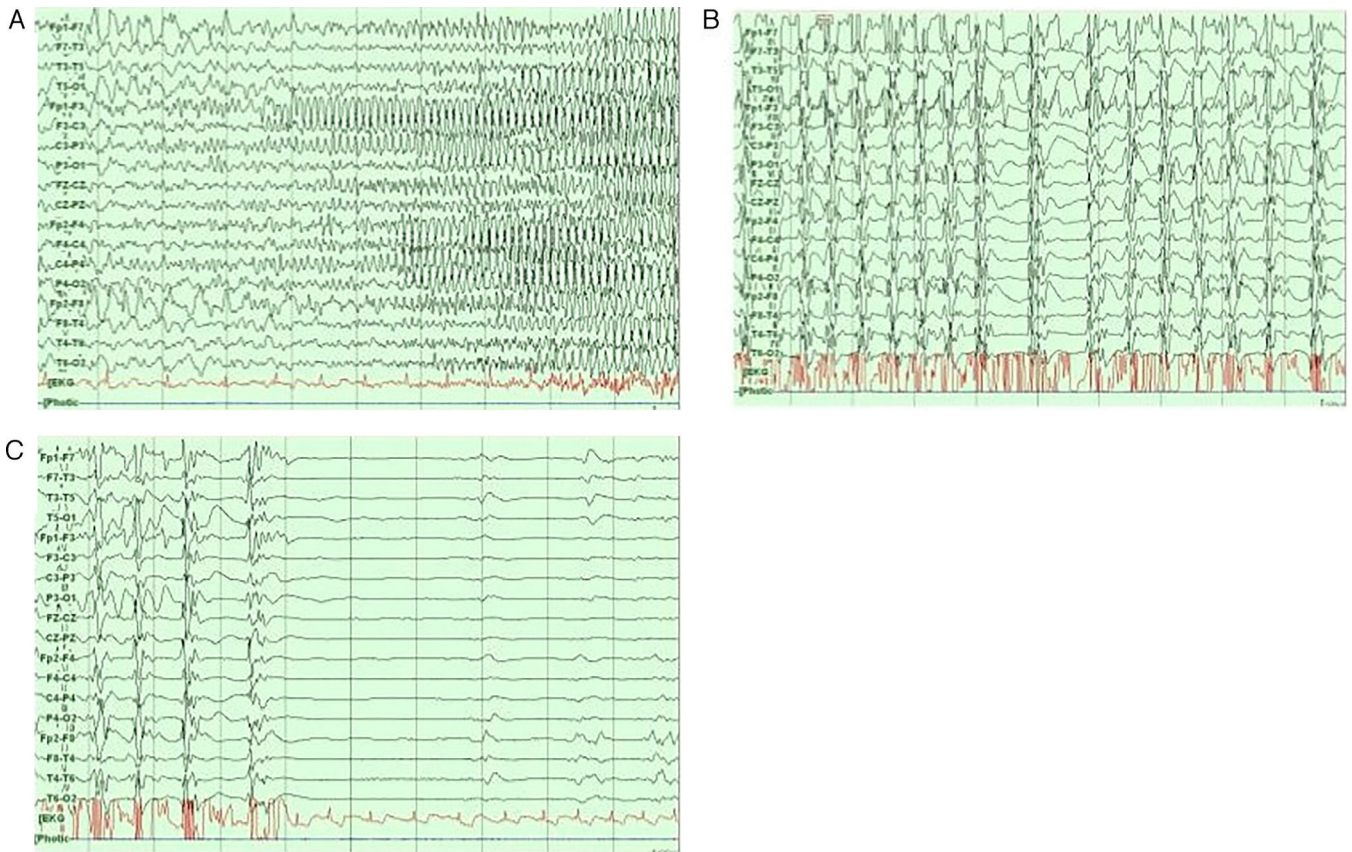


Figura 4 Registro de crisis tónica clónica típica. A) Interictal y preictal. B) Ictal. C) Ictal y postictal.

Redes neurofisiológicas en crisis epilépticas

La epilepsia focal y la generalizada tienen distintos patrones electroencefalográficos durante los periodos interictales e ictales⁴⁴ (fig. 4). Recientemente, las investigaciones se han enfocado en grabaciones de EEG de banda ancha para medir las oscilaciones de alta frecuencia (HFO, por sus siglas en inglés) en el rango de 80 a 600 Hz^{45,46}. Este fenómeno está relacionado a muchas manifestaciones fisiológicas y patológicas, especialmente, las ondas rápidas (250-600 Hz) parecen reflejar procesos patológicos relacionados con la epileptogenicidad⁴⁶.

En el estudio de estereo-EEG el patrón más común durante los eventos ictales fueron las descargas rápidas de bajo voltaje, que son frecuentemente precedidas por picos, trenes o complejos de onda lenta⁴⁷. Las frecuencias de las descargas rápidas de bajo voltaje oscilan en el rango beta (15-30 Hz, p. ej., en crisis epilépticas temporales mesiales) a frecuencias mayores (gamma, 30-100 Hz en crisis epilépticas neocorticales)^{47,48}. Durante el comienzo de la crisis epiléptica, usando estereo-EEG, es posible utilizar el método del índice epileptogénico, que combina el análisis espectral y temporal, relacionado a la propensión de un área cerebral de generar descargas rápidas (12,4-97 Hz) para predecir la primera zona de inicio de crisis epiléptica^{47,49}. Al añadir datos de neuroimagen es posible realizar mapas estadísticos paramétricos de HFO al inicio de las crisis epilépticas, estos son llamados mapas epileptogénicos²¹. Por ejemplo, Aubert et al. (2009) usaron el cálculo original del índice

epileptogénico en 36 pacientes con malformaciones debidas a displasia cortical mediante estereo-EEG; encontraron que el 30% de ellos tuvieron una organización de ZE estrictamente focal, mientras que en el resto fueron halladas más de una región epileptogénica, revelando una red o una organización de zonas epileptogénicas bilaterales⁵⁰. En otro estudio comparando a 15 pacientes con epilepsia mesial temporal bilateral (BTLE) y 15 pacientes con epilepsia mesial temporal unilateral (UTLE), los autores encontraron que los pacientes con UTLE presentaron más frecuentemente epileptogenicidad máxima en estructuras hipocampales, mientras los pacientes con BTLE tuvieron valores máximos en áreas subhipocampales (córtez entorrinal, polo temporal y córtez parahipocampal)⁵¹. En pacientes con epilepsia temporal neocortical y MRI negativa, el índice de epileptogenicidad es mayor comparado con pacientes con esclerosis hipocampal⁵². Esto es evidente también en otras epilepsias focales como la focal frontal⁵³, parietal⁵⁴ y occipital⁵⁵.

El pronóstico posquirúrgico se encuentra relacionado con el número de zonas epileptogénicas en la epilepsia del lóbulo temporal, las epilepsias focales tienen mejores resultados^{50,52}. El índice de epileptogenicidad puede ser usado también con señales MEG, por ejemplo, Bouet et al. (2017) estudiaron las relaciones espaciales entre el volumen de pico de MEG, la locación de la zona de inicio de crisis epiléptica determinada con el índice epileptogénico y el volumen lesional delineado del cerebro con MRI en 11 pacientes con displasia cortical. Exploraciones con

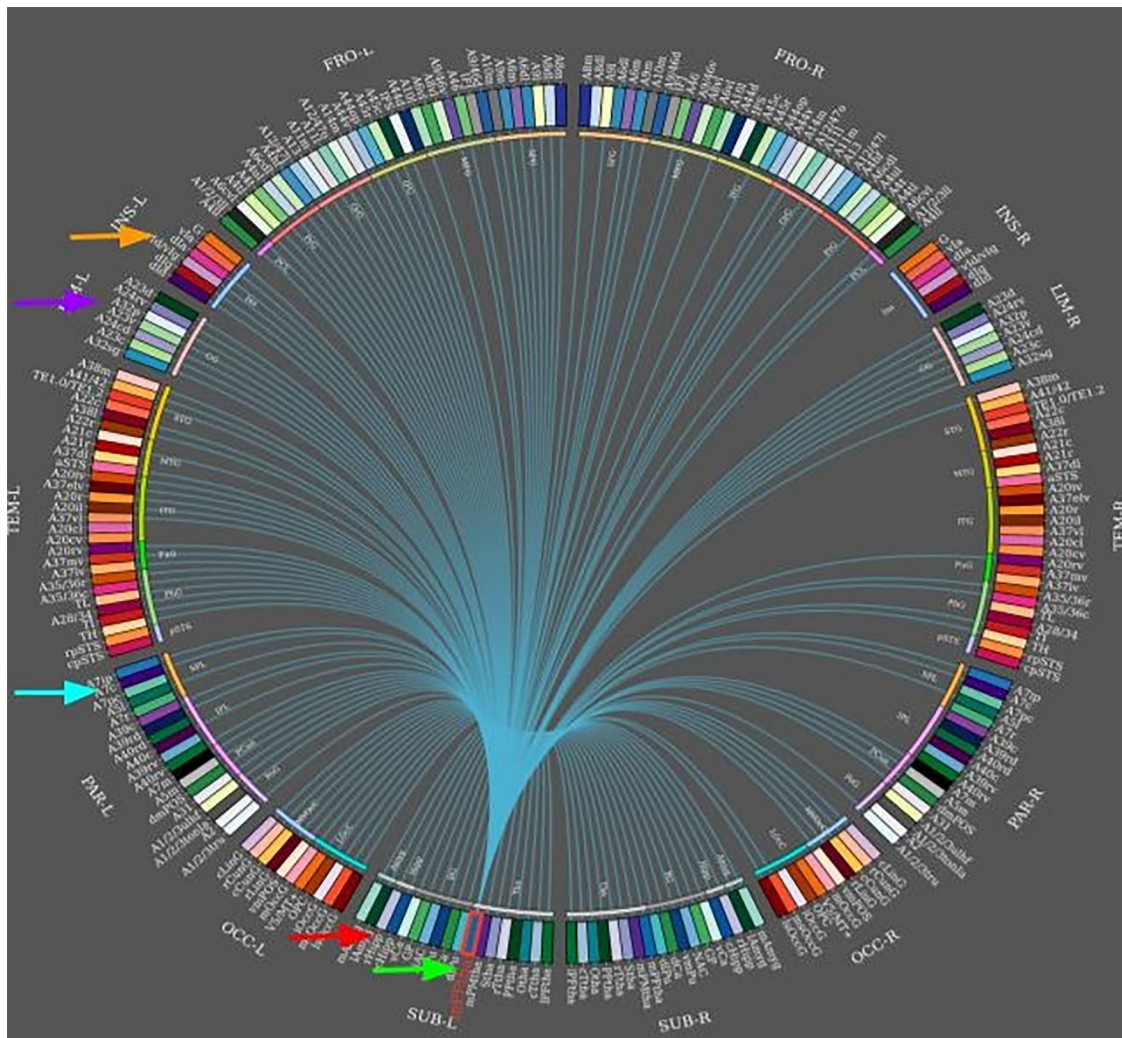


Figura 5 Conectoma del tálamo frontomedial izquierdo (flecha inferior). Se muestran enlaces hacia distintas áreas conectadas (en dirección de las manecillas del reloj, desde la flecha inferior): el hipocampo, el precúneo, el cíngulo y la ínsula (flecha superior). Diagrama creado con software Brainnetome.

estéreo-EEG demostraron correlaciones significativas entre la actividad de los grafoelementos epileptiformes en la MEG y el índice de epileptogenicidad en 8 de 11 pacientes; 7 de 8 con buenos resultados quirúrgicos⁵⁶. Recientemente, la técnica de estereo-EEG y sus índices han sido aplicados en la evaluación de fallos de cirugía de epilepsia⁵⁷.

Actualmente, algunos modelos computacionales ofrecen un marco para investigar la influencia de las redes neuronales, así como las propiedades del tejido local y a explorar estrategias alternativas de resección⁵⁸. Sin embargo, se necesita validar estos modelos computacionales in vivo en animales con epilepsia o en el ambiente clínico.

Conectividad funcional durante crisis epilépticas

La definición actual de crisis epiléptica está basada en la actividad neuronal excesiva o anormalmente sincronizada en el cerebro³. Al inicio de la crisis epiléptica se

genera un dramático decremento de la sincronía entre las estructuras cerebrales⁵⁹. Sin embargo, hay mayor sincronización durante la diseminación de la crisis epiléptica y su terminación^{37,60}. Por otra parte, esta información se encuentra limitada principalmente a las epilepsias del lóbulo temporal pues es la indicación más común para la evaluación prequirúrgica^{14,48}. Estos hallazgos han sido observados en otras epilepsias focales en los lóbulos frontal y occipital⁶⁰ y se espera que sea más común que con la utilización de EEG estándares⁶¹.

Estudios en animales y humanos muestran evidencia de que la zona de inicio de crisis epiléptica está funcionalmente organizada en pequeños grupos neuronales que tienen un disparo sincrónico agrupado en pequeños microdominios (< 1 mm de diámetro) presentes durante la epileptogénesis e ictogénesis⁵⁹. No obstante, su papel preciso en la génesis y la propagación de las crisis epilépticas aún no está establecido. Por ejemplo, es posible que, en vez de expandirse hacia afuera desde un sitio cortical restringido, las crisis epilépticas se desarrollen a partir de uniones de microdominios espacialmente separados⁶².

Durante las crisis epilépticas de lóbulo temporal hay una fuerte correlación entre el tálamo y las estructuras del lóbulo temporal, que se pueden manifestar clínicamente como posturas distónicas. Las redes neuronales predicen el resultado quirúrgico. En un estudio de casos y controles, de 26 pacientes prequirúrgicos con epilepsia mesial del lóbulo temporal (mTLE) y 44 controles sanos, se obtuvieron datos de MRI a 3T de conectividad funcional y estructural a lo largo de una red de 8 regiones de propagación de crisis epilépticas en mTLE, que incluyeron el hipocampo, la ínsula, el tálamo, el precúneo y el cíngulo medio (fig. 5)⁶³, los autores confirmaron que los patrones de propagación de la red entera eran consistentes con el modelo mTLE que predecía fallo quirúrgico^{64,65}. Aún así, otros estudios en pacientes con mTLE mostraron que los ganglios basales no generan actividad epiléptica específica en los EEG. A pesar de la ausencia de grafoelementos epileptiformes, los ganglios basales reflejan cambios en la distribución de la actividad epiléptica ictal⁶⁶.

Las descargas interictales epileptiformes (DEI) son biomarcadores de epilepsia; usualmente se limitan a mostrar la zona irritativa, en ciertas ocasiones se superponen con la ZE y otras zonas descritas anteriormente^{7,67}. Varios estudios de epilepsia en el lóbulo temporal⁶⁸ y extratemporal^{69,70} muestran una distribución interictal compleja entre ambas cortezas mediales y laterales o entre zonas corticales y subcorticales⁷⁰. Las regiones cerebrales que presentan DEI usualmente muestran un incremento de la sincronización interictal en estructuras dentro de la zona epileptiforme en pacientes con mTLE comparados con epilepsias neocorticales, y se encuentran relacionadas con la duración de la epilepsia⁷¹. Estos patrones de conectividad funcional a lo largo de las DEI pueden aplicarse para potencialmente comprender el mecanismo de las terapias de neuromodulación como la VNS⁷² o estimulación cerebral profunda. En un pequeño estudio que incluyó a 5 pacientes con epilepsia, quienes tuvieron estereoe-EEG durante la terapia VNS, donde la conectividad funcional fue analizada a partir de electrodos profundos, se encontró que la conectividad funcional disminuyó durante la terapia VNS y se relacionó la respuesta del paciente, sugiriendo que el impacto de esta terapia podría estar relacionado con este mecanismo. De otra manera, durante la estimulación cerebral profunda del núcleo anterior del tálamo en pacientes con epilepsia, los autores observaron que la terapia exitosa en pacientes producía un incremento de la conectividad en la red modo «reposo», para explicar lo anterior, la hipótesis de trabajo fue que esta red incrementa el punto de quiebre para la propagación de crisis epilépticas⁷³.

Se debe tener precaución en extrapolar estos descubrimientos a todos los tipos de epilepsia o síndromes epilépticos. Varios patrones de inicio de crisis epilépticas con regiones específicas de inicio de epilepsia son conocidos, pero podrían tener mecanismos celulares, de redes y de sincronización diversos^{46,59}. Por ejemplo, en la epilepsia mioclónica juvenil no medicada, un incremento en la conectividad funcional ha sido descrita a través de áreas corticales específicas. Esta anomalía interictal incrementa en el estado preictal. Los estadísticos de gráficas de nodos mostraron una dinámica neuronal anormal en el área cortical, que es la zona de inicio ictal en este tipo de epilepsia generalizada⁷⁴.

Actualmente, la relación compleja entre epilepsia, etiología, agentes antiepilépticos y duración de la enfermedad es desconocida. Sin embargo, el análisis de redes de epilepsia podría ser más relevante en pacientes sin lesiones cerebrales⁷⁵ o en condiciones críticas como el estatus epiléptico⁷⁶.

Autoría

Todos los autores listados han hecho contribuciones sustanciales, directas e intelectuales al trabajo y lo aprueban para su publicación.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación fue conducida en la ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera constituir un potencial conflicto de interés.

Agradecimientos

Ninguno.

Bibliografía

1. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. En: Hermann S, William HT, editores. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2012. p. 113–33.
2. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 2016;15:913–24.
3. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* [Internet]. 2005;46:470–2 [consultado 16 Abr 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>.
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2014;55:475–82 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.12550>.
5. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* [Internet]. 2017;58:512–21 [consultado 16 Abr 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13709>.
6. Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: General principles. *Epileptic Disord*. 2006;8(Suppl. 2). S1-9.v.

7. Jehi L. The epileptogenic zone: Concept and definition *lara*. *Epilepsy Curr* [Internet]. 2018;18:12–6 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.5698/1535-759718.1.12>.
8. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: Evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*. 2002;43:219–27 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x>.
9. Halpern CH, Samadani U, Litt B, Jaggi JL, Baltuch GH. Deep brain stimulation for epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2008;5:59–67.
10. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: A review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosc Biobehav Rev*. 2005;29:493–500.
11. Skarpaas TL, Jarosiewicz B, Morrell MJ. Brain-responsive neurostimulation for epilepsy (RNS[®] System). Vol. 153. *Epilepsy Research*. Elsevier B.V.;. 2019:68–70.
12. El Tahry R, Ferrao Santos S, de Tourtchaninoff M, G eraldo Ribeiro Vaz J, Finet P, Raftopoulos C, et al. Post-resection electrocorticography has no added value in epilepsy surgery. *Acta Neurol Belg*. 2016;116:279–85.
13. Richardson M. Current themes in neuroimaging of epilepsy: Brain networks, dynamic phenomena, and clinical relevance [Internet]. *Clin Neurophysiol*. 2010;121:1153–75.
14. Sheth RD. Epilepsy surgery. *Neurol Clin* [Internet]. 2002;20:1195–215 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733861902000130>.
15. Zumsteg D, Wieser HG. Presurgical evaluation: Current role of invasive EEG. *Epilepsia* [Internet]. 2000;41(s3):S55–60 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01535.x>.
16. Ajmone-Marsan C. Electrocorticography. Historical comments on its development and the evolution of its practical applications [Internet]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;48(Suppl):9–16 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9949771/>.
17. Zuo R, Wei J, Li X, Li C, Zhao C, Ren Z, et al. Automated detection of high-frequency oscillations in epilepsy based on a convolutional neural network. *Front Comput Neurosci* [Internet]. 2019;13 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncom.2019.00006/full>.
18. Sun Y, Zhang G, Zhang X, Yan X, Li L, Xu C, et al. Time-frequency analysis of intracranial EEG in patients with myoclonic seizures. *Brain Res*. 2016;1652:119–26.
19. Rajaei H, Cabrerizo M, Janwattanapong P, Pinzon-Ardila A, Gonzalez-Arias S, Adjouadi M. Connectivity maps of different types of epileptogenic patterns. En: Patton J, editor. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*. Orlando, FL: Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2016. p. 1018–21.
20. Pizzo F, Roehri N, Catenox H, Medina S, McGonigal A, Giussiano B, et al. Epileptogenic networks in nodular heterotopia: A stereoelectroencephalography study. *Epilepsia* [Internet]. 2017;58:2112–23 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13919>.
21. Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, McGonigal A, Jirsa V, Guye M, et al. Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia* [Internet].e. 2017;58:1131–47 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13791>.
22. Bastos AM, Schoffelen JM. A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls. *Front Syst Neurosci*. Frontiers Research Foundation. 2016; 9:175.
23. Omidvarnia A, Pedersen M, Vaughan DN, Walz JM, Abbott DF, Zalesky A, et al. Dynamic coupling between fMRI local connectivity and interictal EEG in focal epilepsy: A wavelet analysis approach. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2017;38:5356–74 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.23723>.
24. Caballero-Gaudes C, Van de Ville D, Grouiller F, Thornton R, Lemieux L, Seeck M, et al. Mapping interictal epileptic discharges using mutual information between concurrent EEG and fMRI. *Neuroimage*. 2013;68:248–62.
25. Liu JV, Kobylarz EJ, Darcey TM, Lu Z, Wu Y-C, Meng M, et al. Improved mapping of interictal epileptiform discharges with EEG-fMRI and voxel-wise functional connectivity analysis. *Epilepsia* [Internet]. 2014;55:1380–8 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.12733>.
26. Hassan M, Merlet I, Mheich A, Kabbara A, Biraben A, Nica A, et al. Identification of interictal epileptic networks from dense-EEG. *Brain Topogr*. 2017;30:60–76.
27. Vega-Zelaya L, Pastor J, de Sola RG, Ortega GJ. Disrupted ipsolateral network connectivity in temporal lobe epilepsy. *PLoS One*. 2015;10(10.).
28. Olejarczyk E, Marzetti L, Pizzella V, Zappasodi F. Comparison of connectivity analyses for resting state EEG data. *J Neural Eng*. 2017;3:036017.
29. Acharya UR, Sree SV, Ang PCA, Yanti R, Suri JS. Application of non-linear and wavelet based features for the automated identification of epileptic EEG signals. *Int J Neural Syst*. 2012;22.
30. Faust O, Acharya UR, Adeli H, Adeli A. Wavelet-based EEG processing for computer-aided seizure detection and epilepsy diagnosis. *Seizure*. 2015;26:56–64.
31. Granger CWJ. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica* [Internet]. 1969;37:424 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/1912791>.
32. He F, Billings SA, Wei HL, Sarrigiannis PG. A nonlinear causality measure in the frequency domain: Nonlinear partial directed coherence with applications to EEG. *J Neurosci Methods*. 2014;225:71–80.
33. Maharathi B, Loeb JA, Patton J. Estimation of resting state effective connectivity in epilepsy using direct-directed transfer function. En: Patton J, editor. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*. Orlando, FL: Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2016. p. 716–9.
34. Park EH, Madsen JR. Granger causality analysis of interictal iEEG predicts seizure focus and ultimate resection. *Neurosurgery*. 2018;82:99–109.
35. Chiang S, Haneef Z. Graph theory findings in the pathophysiology of temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2014;125:1295–305.
36. Gleichgerricht E, Kocher M, Bonilha L. Connectomics and graph theory analyses: Novel insights into network abnormalities in epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2015;56:1660–8 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13133>.
37. Hosseini SMH, Kesler SR. Influence of choice of null network on small-world parameters of structural correlation networks. *PLoS One*. 2013;6:e67354.
38. Bernhardt BC, Bonilha L, Gross DW. Network analysis for a network disorder: The emerging role of graph theory in the study of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;50:162–70.
39. Bernhardt BC, Bernasconi N, Hong SJ, Dery S, Bernasconi A. Subregional mesiotemporal network topology is altered in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex*. 2016;26:3237–48.
40. Guimer a R, Sales-Pardo M, Amaral LAN. A network-based method for target selection in metabolic networks. *Bioinformatics*. 2007;23:1616–22.

41. Adebimpe A, Aarabi A, Bourel-Ponchel E, Mahmoudzadeh M, Wallois F. Functional brain dysfunction in patients with benign childhood epilepsy as revealed by graph theory. *PLoS One*. 2015;10, e0139228.
42. Wang MY, Wang J, Zhou J, Guan YG, Zhai F, Liu CQ, et al. Identification of the epileptogenic zone of temporal lobe epilepsy from stereo-electroencephalography signals: A phase transfer entropy and graph theory approach. *NeuroImage Clin*. 2017;16:184–95.
43. Vecchio F, Miraglia F, Maria Rossini P. Connectome: Graph theory application in functional brain network architecture. *Clin Neurophysiol Pract*. 2017;2:206–13.
44. Gallentine WB, Mikati MA. Genetic generalized epilepsies. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2012;29:408–19 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004691-201210000-00009>.
45. Nariai H, Nagasawa T, Juhász C, Sood S, Chugani HT, Asano E. Statistical mapping of ictal high-frequency oscillations in epileptic spasms. *Epilepsia* [Internet]. 2011;52:63–74 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2010.02786.x>.
46. Staba RJ, Bragin A. High-frequency oscillations and other electrophysiological biomarkers of epilepsy: Underlying mechanisms. *Biomark Med*. 2011;5:545–56.
47. Bartolomei F, Nica A, Valenti-Hirsch MP, Adam C, Denuelle M. Interpretation of SEEG recordings. *Neurophysiol Clin*. 2018;48:53–7.
48. Suresh S, Sweet J, Fastenau PS, Lüders H, Landazuri P, Miller J. Temporal lobe epilepsy in patients with nonlesional MRI and normal memory: An SEEG study. *J Neurosurg*. 2015;123:1368–74.
49. Varotto G, Tassi L, Franceschetti S, Spreafico R, Panzica F. Epileptogenic networks of type II focal cortical dysplasia: A stereo-EEG study. *Neuroimage*. 2012;61:591–8.
50. Aubert S, Wendling F, Régis J, McGonigal A, Figarella-Branger D, Peragut JC, et al. Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours. *Brain*. 2009;132:3072–86.
51. Aubert S, Bonini F, Curot J, Valton L, Szurhaj W, Derambure P, et al. The role of sub-hippocampal versus hippocampal regions in bitemporal lobe epilepsies. *Clin Neurophysiol*. 2016;127:2992–9.
52. Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: A quantified study from intracerebral EEG. *Brain*. 2008;131:1818–30.
53. Bonini F, McGonigal A, Wendling F, Régis J, Scavarda D, Carron R, et al. Epileptogenic networks in seizures arising from motor systems. *Epilepsy Res*. 2013;106(1-2):92–102.
54. Bartolomei F, Gavaret M, Hewett R, Valton L, Aubert S, Régis J, et al. Neural networks underlying parietal lobe seizures: A quantified study from intracerebral recordings. *Epilepsy Res*. 2011;93(2-3):164–76.
55. Marchi A, Bonini F, Lagarde S, McGonigal A, Gavaret M, Scavarda D, et al. Occipital and occipital “plus” epilepsies: A study of involved epileptogenic networks through SEEG quantification. *Epilepsy Behav*. 2016;62:104–14.
56. Bouet R, Mauguière F, Daligault S, Isnard J, Guenot M, Bertrand O, et al. The relationship between morphological lesion, magnetic source imaging, and intracranial stereo-electroencephalography in focal cortical dysplasia. *NeuroImage Clin*. 2017;15:71–9.
57. Vaugier L, Lagarde S, McGonigal A, Trébouchon A, Milh M, Lépine A, et al. The role of stereoelectroencephalography (SEEG) in reevaluation of epilepsy surgery failures. *Epilepsy Behav*. 2018;81:86–93.
58. Hebbink J, Meijer H, Huiskamp G, van Gils S, Leijten F. Phenomenological network models: Lessons for epilepsy surgery. *Epilepsia* [Internet]. 2017;58:e147–51 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13861>.
59. Jiruska P, de Curtis M, Jefferys JGR, Schevon CA, Schiff SJ, Schindler K. Synchronization and desynchronization in epilepsy: Controversies and hypotheses. *J Physiol* [Internet]. 2013;591:787–97 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2012.239590>.
60. Burns SP, Santaniello S, Yaffe RB, Jouny CC, Crone NE, Bergrey GK, et al. Network dynamics of the brain and influence of the epileptic seizure onset zone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E5321–30.
61. Li F, Liang Y, Zhang L, Yi C, Liao Y, Jiang Y, et al. Transition of brain networks from an interictal to a preictal state preceding a seizure revealed by scalp EEG network analysis. *Cogn Neurodyn*. 2019;13:175–81.
62. Bikson M, Fox JE, Jefferys JGR. Neuronal aggregate formation underlies spatiotemporal dynamics of nonsynaptic seizure initiation. *J Neurophysiol*. 2003;89:2330–3.
63. Fan L, Li H, Zhuo J, Zhang Y, Wang J, Chen L, et al. The human brainnetome atlas: A new brain atlas based on connectonal architecture. *Cereb Cortex*. 2016;26:3508–26.
64. Morgan VL, Englot DJ, Rogers BP, Landman BA, Cakir A, Abou-Khalil BW, et al. Magnetic resonance imaging connectivity for the prediction of seizure outcome in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2017;58:1251–60 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13762>.
65. Morgan VL, Rogers BP, Anderson AW, Landman BA, Englot DJ. Divergent network properties that predict early surgical failure versus late recurrence in temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg*. 2019;135:1–10.
66. Rektor I, Kuba R, Brázdil M. Interictal and ictal EEG activity in the basal ganglia: An SEEG study in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2002;43:253–62 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1528-1157.2002.28001.x>.
67. Lüders H, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: General principles. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2006;8(Suppl 2):S1–9.
68. Bourien J, Bartolomei F, Bellanger JJ, Gavaret M, Chauvel P, Wendling F. A method to identify reproducible subsets of co-activated structures during interictal spikes. Application to intracerebral EEG in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2005;116:443–55.
69. Badier JM, Bartolomei F, Chauvel P, Bénar CG, Gavaret M. Magnetic source imaging in posterior cortex epilepsies. *Brain Topogr*. 2014;28:162–71.
70. Gavaret M, Trébouchon A, Bartolomei F, Marquis P, McGonigal A, Wendling F, et al. Source localization of scalp-EEG interictal spikes in posterior cortex epilepsies investigated by HR-EEG and SEEG. *Epilepsia* [Internet]. 2009;50:276–89 [consultado 16 Abril 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2008.01742.x>.
71. Bartolomei F, Bettus G, Stam CJ, Guye M. Interictal network properties in mesial temporal lobe epilepsy: A graph theoretical study from intracerebral recordings. *Clin Neurophysiol*. 2013;124:2345–53.
72. Bartolomei F, Bonini F, Vidal E, Trébouchon A, Lagarde S, Lambert I, et al. How does vagal nerve stimulation (VNS) change EEG brain functional connectivity? *Epilepsy Res*. 2016;126:141–6.
73. Middlebrooks EH, Grewal SS, Stead M, Lundstrom BN, Worrell GA, van Gompel JJ. Differences in functional connectivity profiles as a predictor of response to anterior thalamic nucleus deep brain stimulation for epilepsy: A hypothesis for the mechanism of action and a potential biomarker for outcomes. *Neurosurg Focus*. 2018;45:1–9.

74. Clemens B, Puskás S, Besenyei M, Spisák T, Opposits G, Hollódy K, et al. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy: EEG-based network and graph analysis of the interictal and immediate preictal states. *Epilepsy Res.* 2013;106: 357–69.
75. Jiruska P, Finnerty GT, Powell AD, Lofti N, Cmejla R, Jefferys JGR. Epileptic high-frequency network activity in a model of non-lesional temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2010;133: 1380–90.
76. Papadelis C, Ashkezari SFS, Doshi C, Thome-Souza S, Pearl PL, Grant PE, et al. Real-time multi-channel monitoring of burst-suppression using neural network technology during pediatric status epilepticus treatment. *Clin Neurophysiol.* 2016;127:2820–31.