

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**POSGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON DISPLASIA  
CORTICAL FOCAL, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL  
HOSPITAL METROPOLITANO DE QUITO, 2010 – 2021.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**AUTOR**

Doctor Fabián Marcelo Torres Campoverde

**DIRECTOR DE DISERTACIÓN**

Doctor Emilio Patricio Abad Herrera

**DIRECTOR METODOLÓGICO**

Doctor Rommel Espinoza de los Monteros

**QUITO, 2022**

# PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Fabián Marcelo Torres Campoverde, C.I. 010511116-5, autor del trabajo de titulación: “CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON DISPLASIA CORTICAL FOCAL, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE QUITO, 2010 – 2021”, previa a la obtención del grado académico de ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA, en la Facultad de Ciencias de la Salud:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos del autor.

2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE, el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

Quito, 2022

-----

Fabián Marcelo Torres Campoverde

C.I. 010511116-5

## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

En mi calidad de Director de la Tesis del Estudiante Dr. Fabián Marcelo Torres Campoverde, titulada “CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON DISPLASIA CORTICAL FOCAL, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE QUITO, 2010 – 2021”, certifico que el presente trabajo reúne todos los requisitos reglamentarios y de estilo, de acuerdo con las normas impuestas por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por la Facultad de Ciencias de la Salud.

Atentamente,

Dr. Patricio Abad Herrera

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a mi familia y seres queridos, que me han apoyado y acompañado en este duro camino; desde el primer día de esta aventura llamada “Medicina”. Por un largo camino juntos, cosechando más triunfos.

A mi querido Hospital Metropolitano, que me abrió las puertas, me aportó los recursos necesarios para mi formación y me permitió aprender cada día adquirir los conocimientos y competencias necesarias para mi práctica profesional.

A mis tutores, docentes y médicos tratantes que me guiaron a lo largo de mi formación me aportaron sus conocimientos, valores y experiencia, que me acompañarán a lo largo de mi vida y carrera profesional.

A mis compañeros y amigos del posgrado, quienes siempre estuvieron en los momentos más complicados para apoyarnos los unos a los otros.

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS**

<b>DCF</b>	Displasia cortical focal
<b>ILAE</b>	International League Against Epilepsy
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>FLAIR</b>	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
<b>MCD</b>	Malformación del desarrollo cortical
<b>ECG</b>	Electroencefalograma
<b>KD</b>	Dieta cetogénica
<b>HPV</b>	Virus del papiloma humano
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartato
<b>GABA</b>	Ácido gamma aminobutírico
<b>FAE</b>	Fármacos antiepilépticos
<b>mTOR</b>	Mammalian target of rapamycin

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	<b>IV</b>
<b>GLOSARIO DE TÉRMINOS</b> .....	<b>V</b>
<b>TABLA DE CONTENIDOS</b> .....	<b>VI</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....	<b>IX</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	<b>XI</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>XIII</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>XIV</b>
<b>CAPÍTULO I</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>1.5 OBJETIVOS</b> .....	<b>7</b>
1.5.1 Objetivo general.....	7
1.5.2 Objetivos específicos .....	7
<b>CAPÍTULO II</b> .....	<b>8</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>8</b>
2.1 Concepto y etiología .....	8
2.2 Histopatología y fisiopatología.....	9
2.3 Genética molecular y mecanismo de formación de la lesión.....	11
2.4 Epileptogénesis .....	12
2.5 Epidemiología.....	12
2.6 Clasificación .....	13
2.7 Manifestaciones clínicas .....	15

2.8 Hallazgos imagenológicos .....	16
2.9 Electroencefalograma (EEG) .....	18
2.10 Tratamiento .....	19
Tratamiento farmacológico y dieta cetogénica .....	20
Tratamiento quirúrgico.....	21
Cirugía paliativa: callosotomía, estimulación del nervio vago, estimulación cerebral profunda .....	21
<b>CAPÍTULO III .....</b>	<b>22</b>
<b>3. METODOLOGÍA.....</b>	<b>22</b>
3.1 Operacionalización de variables .....	22
3.2 Población .....	24
3.3 Muestra .....	24
3.4 Tipo de estudio.....	24
3.5 Tipo de muestreo .....	24
3.6 Criterios de inclusión y exclusión.....	25
Criterios De Inclusión: .....	25
Criterios De Exclusión: .....	25
3.7 Procedimientos de recolección de muestra .....	25
3.8 Plan de análisis de datos .....	25
Análisis Univarial.....	25
Análisis Bivarial.....	26
3.9 Aspectos bioéticos .....	26
Propósito y valor .....	26
Procedimiento: .....	26
Confidencialidad de la información: .....	27
<b>CAPÍTULO IV.....</b>	<b>28</b>

<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>
4.1 Análisis univariado .....	28
4.2 Análisis bivariado .....	46
<b>CAPÍTULO V .....</b>	<b>57</b>
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>57</b>
<b>CAPÍTULO VI.....</b>	<b>63</b>
<b>6.1 CONCLUSIONES .....</b>	<b>63</b>
<b>6.2 RECOMENDACIONES .....</b>	<b>65</b>
<b>6.3 LIMITACIONES.....</b>	<b>65</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>66</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>72</b>
Anexo 1: Hospital Metropolitano de Quito .....	72
Anexo 2: Matriz de recolección de datos en Excel.....	72
Anexo 3: Matriz para procesamiento y análisis de datos en IBM SPSS. ....	73

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1:</b> Sexo de los pacientes con displasia cortical focal.....	28
<b>Gráfico 2:</b> Estado civil de los pacientes con displasia cortical focal.....	29
<b>Gráfico 3:</b> Nivel de instrucción de los pacientes con displasia cortical focal .....	29
<b>Gráfico 4:</b> Antecedente de convulsiones febriles en pacientes con DCF.....	30
<b>Gráfico 5:</b> Pacientes con diagnóstico de DCF con comorbilidades. ....	30
<b>Gráfico 6:</b> Detalle de las comorbilidades presentes en pacientes con DCF. ....	31
<b>Gráfico 7:</b> Clasificación de los pacientes con DCF de acuerdo con sintomatología....	31
<b>Gráfico 8:</b> Clasificación de las crisis de acuerdo con su origen ILAE 2017 .....	32
<b>Gráfico 9:</b> Clasificación de las crisis de acuerdo con sus características de inicio .....	32
<b>Gráfico 10:</b> Clasificación de las crisis de acuerdo con sus características clínicas.....	33
<b>Gráfico 11:</b> Presencia de deterioro cognitivo en pacientes con DCF.....	34
<b>Gráfico 12:</b> Trastorno psiquiátrico en pacientes con DCF. ....	34
<b>Gráfico 13:</b> Diagnóstico previo de epilepsia en pacientes con DCF.....	35
<b>Gráfico 14:</b> Hallazgos imagenológicos en displasia cortical focal.....	37
<b>Gráfico 15:</b> Clasificación de DCF de acuerdo con ILAE-2018. ....	37
<b>Gráfico 16:</b> Clasificación simplificada de displasia cortical focal - ILAE 2018.....	38
<b>Gráfico 17:</b> Clasificación de displasia cortical focal de acuerdo con Palmini. ....	38
<b>Gráfico 18:</b> Localización anatómica de la displasia cortical focal .....	39
<b>Gráfico 19:</b> Localización de las lesiones características de DCF (Lateralidad). ....	39
<b>Gráfico 20:</b> Concordancia de localización imagenológica de DCF y hallazgos EEG. .	40
<b>Gráfico 21:</b> Pacientes con DCF recibiendo tratamiento previo al diagnóstico. ....	40
<b>Gráfico 22:</b> Número de fármacos / paciente con DCF con tratamiento previo.....	41
<b>Gráfico 23:</b> Fármacos utilizados en el tratamiento previo de pacientes con DCF. ....	41
<b>Gráfico 24:</b> Respuesta al tratamiento en pacientes sintomáticos con DCF.....	42
<b>Gráfico 25:</b> Pacientes con tratamiento farmacológico posterior a diagnóstico de DCF	43

<b>Gráfico 26:</b> Número de fármacos utilizados posterior al diagnóstico .....	43
<b>Gráfico 27:</b> Fármacos utilizados en DCF luego del diagnóstico.....	44
<b>Gráfico 28:</b> Modificaciones realizadas en el tratamiento de pacientes sintomáticos. ...	44
<b>Gráfico 29:</b> Diagrama de cajas de la variable edad de inicio de síntomas. ....	53

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Clasificación de ILAE de DCF, genética molecular y hallazgos de RMN.....	14
<b>Tabla 2:</b> Edad en años de los pacientes con displasia cortical focal .....	28
<b>Tabla 3:</b> Edad del inicio de los síntomas en pacientes con DCF.....	35
<b>Tabla 4:</b> Tiempo de epilepsia hasta el diagnóstico de DCF. ....	35
<b>Tabla 5:</b> Hallazgos electroencefalográficos reportados en pacientes con DCF. ....	36
<b>Tabla 6:</b> Asociación entre epilepsia refractaria en DCF y sexo. ....	46
<b>Tabla 7:</b> Asociación: epilepsia refractaria y antecedentes de convulsiones febriles .....	46
<b>Tabla 8:</b> Asociación: epilepsia refractaria en DCF y hallazgos imagenológicos. ....	46
<b>Tabla 9:</b> Asociación: epilepsia refractaria y tipo de displasia (ILAE) .....	47
<b>Tabla 10:</b> Asociación: epilepsia refractaria y tipo de displasia (Palmini) .....	47
<b>Tabla 11:</b> Asociación: epilepsia refractaria y localización anatómica de DCF.....	48
<b>Tabla 12:</b> Asociación entre epilepsia refractaria y tipo de inicio de crisis .....	48
<b>Tabla 13:</b> Asociación entre convulsiones febriles y Tipo de displasia (ILAE) .....	48
<b>Tabla 14:</b> Asociación entre convulsiones febriles y Tipo de displasia (Palmini) .....	48
<b>Tabla 15:</b> Asociación entre convulsiones febriles y localización anatómica DCF.....	49
<b>Tabla 16:</b> Asociación: sexo y tipo de displasia cortical (ILAE).....	49
<b>Tabla 17:</b> Asociación entre sexo y tipo de displasia cortical (Palmini) .....	49
<b>Tabla 18:</b> Asociación: tipo de crisis con tipo de displasia cortical (ILAE).....	50
<b>Tabla 19:</b> Asociación entre tipo de crisis con tipo de displasia cortical (Palmini) .....	50
<b>Tabla 20:</b> Asociación entre deterioro cognitivo con epilepsia refractaria.....	50
<b>Tabla 21:</b> Asociación entre deterioro cognitivo con tipo de displasia (ILAE).....	51
<b>Tabla 22:</b> Asociación: deterioro cognitivo con tipo de displasia (Palmini) .....	51
<b>Tabla 23:</b> Asociación entre deterioro cognitivo con sexo de los pacientes.....	51
<b>Tabla 24:</b> Resumen asociación: trastorno psiquiátrico y sexo, refractariedad y localización. ....	52

<b>Tabla 25:</b> Fuerza de asociación entre deterioro cognitivo y epilepsia refractaria. ....	52
<b>Tabla 26:</b> Asociación de edad de inicio de síntomas con sexo .....	53
<b>Tabla 27:</b> Asociación: edad de inicio de síntomas y convulsiones febriles .....	54
<b>Tabla 28:</b> Asociación: edad de inicio de síntomas y deterioro cognitivo.....	54
<b>Tabla 29:</b> Asociación: edad de inicio de síntomas y trastorno psiquiátrico .....	54
<b>Tabla 30:</b> Asociación: edad de inicio de síntomas y localización de DCF. ....	55
<b>Tabla 31:</b> Asociación: edad de inicio de los síntomas y epilepsia refractaria. ....	55
<b>Tabla 32:</b> Asociación: edad de inicio de síntomas y Clasificación de DCF (ILAE) ANOVA.....	55
<b>Tabla 33:</b> Test de homogeneidad de varianzas.....	56
<b>Tabla 34:</b> Análisis post hoc (Scheffe): edad de inicio de síntomas y clasificación DCF. .....	56
<b>Tabla 35:</b> Medias homogeneizadas: edad de inicio de síntomas y clasificación DCF..	56

## RESUMEN

Estudio de tipo observacional, cuantitativo, descriptivo, retrospectivo. Se utilizaron porcentajes y frecuencias para análisis univariado, chi-cuadrado y diferencia de medias para análisis bivariado. Para medir asociación se utilizó RR (IC 95%). Resultados: Se incluyeron 107 pacientes, edad media  $16.85 \pm 13.58$ . 14.95% presentó antecedentes de convulsiones febriles. Crisis focales fue la presentación más habitual (67.9%), predominantemente motoras (83.5%). 11.21% presentó deterioro cognitivo. 61.68% tenían diagnóstico de epilepsia criptogénica. Pacientes con antecedentes de convulsiones febriles presentaron síntomas a edad temprana ( $4.73$   $p=0.000$ ). De acuerdo con la clasificación ILAE el 36.45% fue tipo I, el 37.38% tipo II y 26.17% tipo III. Pacientes con DCF I presentaron inicio temprano de síntomas ( $p=0.022$ ). 50.77% presentó epilepsia refractaria. Se encontró asociación entre epilepsia refractaria y deterioro cognitivo (RR 1.99). Pacientes con deterioro cognitivo presentaron inicio precoz de síntomas ( $4.58$   $p=0.001$ ). Trastorno psiquiátrico fue más frecuente en pacientes con debut tardío (16.0 años  $p=0.016$ ) Conclusiones: DCF es causa importante de epilepsia refractaria. El inicio de la sintomatología se presenta en edades tempranas. La presencia de crisis farmacorresistentes representa un factor de riesgo para deterioro cognitivo.

**Palabras claves:** Displasia cortical focal, malformación del desarrollo cortical, epilepsia, epilepsia refractaria.

## ABSTRACT

Observational, quantitative, descriptive, retrospective study. Percentages and frequencies were used for univariate analysis, chi-square and mean difference for bivariate analysis. To measure association, RR (95% CI) was used. Results: 107 patients were included, mean age  $16.85 \pm 13.58$ . 14.95% had a history of febrile seizures, 3.74% were asymptomatic. Focal seizures were the most common presentation (67.9%), predominantly motor (83.5%). 11.21% patients presented cognitive deterioration. 61.68% had been diagnosed with cryptogenic epilepsy. Patients with a history of febrile seizures presented earlier onset (4.73 p=0.000). According to the ILAE classification, 36.45% were type I, 37.38% type II and 26.17% type III. Patients with FCD I had an earlier onset of symptoms (p=0.022). 50.77% presented refractory epilepsy. An association was found between refractory epilepsy and cognitive impairment (RR 1.99). Patients with cognitive impairment presented early onset of symptoms (4.58 p=0.001). Psychiatric disorder was more frequent in patients with late onset (16.0 years p=0.016) Conclusions: DCF is an important cause of refractory epilepsy. The onset of symptoms occurs at an early age. The presence of drug-resistant seizures represents a risk factor for neurocognitive impairment.

**Keywords:** Focal cortical dysplasia, malformation of cortical development, epilepsy, refractory epilepsy.

# CAPÍTULO I

## 1.1 INTRODUCCIÓN

Se define como displasia cortical focal (DCF) a una malformación del desarrollo cortical, la cual es la causa más común de epilepsia médicamente refractaria en la población pediátrica y la segunda / tercera etiología más común de convulsiones médicamente intratables en adultos (Kabat & Król, 2012). En adultos, la DCF es la tercera etiología más común (13%) después de la esclerosis hipocampal (43%) y los tumores (30%). Las displasias corticales focales (DCF) son un subgrupo de malformaciones circunscritas del desarrollo cortical y se caracterizan por migración, maduración y diferenciación anormal de las neuronas.

Las displasias corticales son un grupo heterogéneo de trastornos del desarrollo causados por alteraciones de la línea germinal o mutaciones somáticas que ocurren en genes que regulan la vía PI3K / Akt / mTOR, vía clave en el crecimiento y la migración neuronal. Los DCF se caracterizan por una laminación cortical anormal, morfología celular anormal (por ejemplo, citomegalia) y polaridad celular.

Desde las primeras descripciones de DCF, quedó claro que la característica *sine qua non* de DCF era la desorganización de la citoarquitectura de la corteza cerebral. La estructura hexalaminar de la corteza está desorganizada o completamente perdida (Iffland & Crino, 2017; Kumari et al., 2020).

La nueva teoría de la patogénesis de la DCF, basada en la infección por HPV16 y la expresión de la oncoproteína E6 de HPV16 en el cerebro fetal en desarrollo, ha sido postulada por *Chen et al.* Demostraron por primera vez la presencia de la oncoproteína HPV16 E6 en muestras de DCF IIB y en el cerebro humano en general. Se demostró la asociación del 100% de la infección por HPV16 con DCF IIB en 50 muestras resecaadas de pacientes con epilepsia intratable.

Además, se demostró la correlación funcional entre la expresión de la oncoproteína E6 de HPV16 y el desarrollo de malformaciones corticales focales asociadas con la señalización mejorada del complejo 1 (mTORC1) de rapamicina (mTOR) en mamíferos en un modelo animal (Juric-Sekhar & Hevner, 2019; Siedlecka et al., 2016).

El inicio de la epilepsia suele ocurrir antes de los 12 años, y aproximadamente el 76% de los pacientes tienen convulsiones médicamente refractarias (Veersema et al., 2017). Las displasias corticales focales (DCF) se diagnostican cada vez más como una causa de epilepsia focal sintomática en pacientes pediátricos y adultos. Sin embargo, se sabe poco sobre las características clínicas de la epilepsia en estos pacientes (Fauser et al., 2006). La displasia cortical focal (DCF) forma un cuadro muy heterogéneo grupo de lesiones corticales.

DCF abarca múltiples tipos de alteraciones: 1) Anormalidades de la arquitectura cortical: desorganización columnar y disrupción laminar. 2) Anormalidades citológicas: células neuronales hipertróficas, fuera de la ubicación típica en capa V, neuronas inmaduras, células redondas u ovaladas con núcleo grande y borde delgado de citoplasma, ausentes en la corteza madura, neuronas dismórficas, con tamaño y morfología anormales de axones y dendritas, así como una mayor acumulación de proteínas de neurofilamentos, células globo - patognomónicas para displasia tipo Taylor (Kabat & Król, 2012).

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) publicó su clasificación internacional revisada de displasia cortical focal. Las lesiones descriptivas en la ***displasia cortical focal tipo I*** son la dislaminación y la organización alterada de la arquitectura tisular, pero con neuronas y células gliales morfológicamente normales.

La patogenia de la ***displasia cortical focal tipo II*** es muy diferente a la de tipo I, aunque algunas características, como la arquitectura microcolumna radial focal, pueden considerarse de manera inconstante como una característica secundaria. La principal diferencia histopatológica de la DCF I es la presencia de neuronas megalocíticas displásicas mezcladas con neuronas normales. ***La displasia cortical focal tipo III***, corresponde a la dislaminación con neuronas normales (DCF I) pero adyacentes a otra lesión principal (Najm et al., 2018).

Los síntomas principales ocasionados por DCF son epilepsia, discapacidades intelectuales, déficits neurológicos focales, retraso en el desarrollo neuro-cognitivo o deterioro de esas facetas. Para la mayoría de los casos, las convulsiones pueden comenzar a cualquier edad, incluso durante la gestación, y continuar durante toda la vida del sujeto. Las convulsiones pueden ser parcialmente simples, parcialmente complejas o generalizadas, según la ubicación de la DCF y la edad del paciente (Pascual-Castroviejo et al., 2012).

La epilepsia, a menudo intratable, sigue siendo la presentación clínica más común para todos los tipos de DCF. Los pacientes suelen acudir a la atención clínica con convulsiones en la primera infancia, aunque las convulsiones pueden comenzar a cualquier edad. En prácticamente todos los subtipos de DCF, existe una estrecha concordancia entre la ubicación del inicio de la convulsión definida por electroencefalografía y la ubicación anatómica de la DCF definida por RMN o visualización intraoperatoria. Además, la ubicación anatómica de la DCF determina la semiología de las convulsiones (Crino, 2015).

Complejas interacciones entre neuronas y desequilibrios en los neurotransmisores inhibidores y excitadores son los mecanismos de epileptogénesis conocidos en DCF. La sobreexpresión de las subunidades del receptor AMPA y NMDA causa un aumento estados de estimulación en neuronas DCF. Composición anormal de las subunidades del receptor GABA, pérdida de neuronas GABAérgicas, alteración de las respuestas de GABAA, la alteración de la inhibición sináptica de las neuronas piramidales debido a defectos migratorios del neurodesarrollo y la mala distribución de las interneuronas provocan una disminución de los estados de inhibición (Tahta & Turgut, 2020).

La técnica de imagen más utilizada para evaluar la displasia cortical focal es la resonancia magnética. Se realiza como un estudio de todo el cerebro, ponderado en T2 transversal, TSE coronal ponderado en T2, coronal FLAIR e IR coronal Secuencias ponderadas en T1 (Ahmad et al., 2020; Jayalakshmi et al., 2019).

Los hallazgos característicos son los siguientes: engrosamiento cortical, difuminación de la sustancia blanca-uniión de la sustancia gris con arquitectura anormal de la capa subcortical, señal alterada de la sustancia blanca con o sin penetración a través de la corteza, señal alterada de la sustancia gris, patrón giratorio anormal e hipoplasia / atrofia segmentaria y / o lobar (Kabat & Król, 2012).

Sin embargo, las anomalías estructurales en la DCF son a menudo muy sutiles y pueden escapar a la detección en la neuroimagen estructural convencional. Esto hace que la DFC sea la patología más común (45-51%) en pacientes que se someten a cirugía de epilepsia por epilepsia focal refractaria y tienen una “resonancia magnética no patológica” (Veersema et al., 2017).

A diferencia de la DCF tipo I, que no presenta cambios característicos en el EEG, la DCF tipo II se presenta con frecuencia con un patrón EEG focal interictal de descargas

epileptiformes rítmicas que se correlacionan espacialmente con la extensión anatómica de la lesión. Los patrones ictales a menudo revelan un aumento de los picos que enmascaran progresivamente las explosiones de polispikes y evolucionan hacia descargas de picos rápidos de alto voltaje y, finalmente, actividad rápida de bajo voltaje. Ocasionalmente se observan “cepillos” delta al inicio de las convulsiones (Guerrini et al., 2015).

Los fármacos antiepilépticos (FAE) se han utilizado en forma amplia en el tratamiento de la DCF. Sin embargo, aún no se han establecido pruebas que sugieran su efecto específico en el tratamiento de la DFC. Ante esta resistencia, se han identificado varios tratamientos alternativos, en particular el manejo quirúrgico. También se han considerado tratamientos no invasivos con respecto al manejo de la enfermedad.

Tres de estas estrategias de manejo no invasivas son: a) Inhibidores de la diana de rapamicina (mTOR), b) dieta cetogénica, y c) estimulación del nervio vago (VNS). El tratamiento de la epilepsia intratable sigue siendo en gran parte empírico debido a la falta de estudios comparativos que demuestren la eficacia de varios FAE más nuevos. Estos fármacos con sus mecanismos de acción han abierto vías para el posible uso de su combinación para un mejor resultado del tratamiento (Wang & Zhou, 2016).

## **1.2 JUSTIFICACIÓN**

El término displasia cortical focal (DCF) fue utilizado en primera instancia para describir las anomalías histológicas de la corteza, encontradas en las piezas cerebrales extirpadas a individuos con epilepsias resistentes a los fármacos antiepilépticos. Las lesiones histológicamente son descritas como un conjunto de neuronas grandes y bizarras, y células grotescas en algunos casos, localizadas en las zonas profundas de la corteza cerebral y en la sustancia blanca subyacente. La severidad de la displasia cortical focal está en relación con su localización, sus alteraciones morfológicas y sus características histológicas.

El desarrollo de las técnicas de neuroimágenes ha permitido un incremento de la detección de las DCF, revelando que este tipo de lesiones son más frecuentes de lo que se pensaba anteriormente. Así es que, ciertas epilepsias que se consideraban criptogénicas ahora se han asociado a displasias corticales focales.

En cuanto al aspecto clínico, cuando la displasia cortical focal se manifiesta como epilepsia, ésta habitualmente cursa con crisis de curso refractario al tratamiento médico, de tipo focal, como crisis focales simples, complejas o crisis con generalización secundaria. Con lesiones extensas, principalmente en pacientes con epilepsia de larga evolución y tratados con numerosos medicamentos antiepilépticos, pueden existir diferentes grados de deterioro neuropsicológico.

Las características clínicas de los pacientes con displasia cortical focal se encuentran dentro de un rango amplio, por lo cual es necesaria la caracterización de los pacientes que presentan DCF en nuestra área geográfica. Se realizará la revisión de las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de DCF en el Hospital Metropolitano, mediante la revisión retrospectiva del historial clínico e imágenes diagnósticas.

La importancia de este trabajo de investigación recae en el hecho de que no se dispone de información de calidad respecto a las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con displasia cortical focal en nuestro medio; es evidente la falta de estudios descriptivos y analíticos que nos permitan determinar las características propias de nuestros pacientes y enfocar su terapéutica en base a la evidencia.

Los datos obtenidos a través de este estudio permitirán entender de mejor manera las particularidades de los pacientes con DCF en cuanto a su epidemiología y presentación clínica y de esta manera guiar la terapéutica en función de la evidencia adaptada a nuestra realidad.

El advenimiento de mejores equipos y técnicas diagnósticos nos han permitido detectar mayor número de casos de DCF y han incrementado su representatividad dentro de las causas de epilepsia. Sin embargo, existen muchas preguntas aún sin respuesta respecto a las características epidemiológicas y clínicas particulares de aquellos pacientes a los que se les ha diagnosticado DCF.

La carencia de estos datos ha incentivado a desarrollo de este proyecto de investigación, que aportará información relevante, especialmente considerando la falta de estudios representativos en nuestra población.

### **1.3 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

El diagnóstico de displasia cortical focal se ha incrementado en años recientes debido al desarrollo de las técnicas de neuroimagen; sin embargo, las características clínicas de los

pacientes con este diagnóstico no están completamente definidas; por lo tanto, se requieren estudios que permitan definir el perfil clínico de nuestros pacientes con DCF. Esto es importante con el objetivo de definir las implicaciones terapéuticas y pronósticas.

La displasia cortical focal es una malformación del desarrollo de la corteza cerebral, que es la causa más común de epilepsia médicamente refractaria en la población pediátrica y la segunda o tercera etiología más común de convulsiones médicamente intratables en adultos, aproximadamente el 76% de los pacientes tienen convulsiones médicamente refractarias.

El diagnóstico frecuentemente se realiza antes de los 12 años; sin embargo, el reporte de casos en adultos es cada vez mayor con las nuevas técnicas disponibles; además que las implicaciones clínicas y terapéuticas afectan la calidad de vida del individuo en todas las etapas de su vida.

Las displasias corticales focales son un subgrupo de formaciones circunscritas del desarrollo cortical y se caracterizan por migración anormal, maduración y diferenciación de neuronas. Los síntomas principales ocasionados por DCF son epilepsia, déficits neurológicos focales, discapacidades intelectuales, retraso del desarrollo neuro-cognitivo.

Sin embargo, no disponemos de estudios llevados a cabo en nuestra población que permitan identificar las características epidemiológicas y clínicas particulares en nuestros pacientes. Por lo que aún existen controversias respecto al abordaje más apropiado de estos pacientes respecto al diagnóstico, pero sobre todo al tratamiento.

Es necesaria la correcta caracterización de los pacientes con DCF para realizar un abordaje basado en la evidencia. Lo mencionado con anterioridad, motiva a la realización de esta investigación, ya que, a través de los datos obtenidos por el mismo, nos permitirá tener un mejor entendimiento de la enfermedad y las implicaciones clínicas que esto conlleva.

#### **1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de displasia cortical focal en pacientes atendidos en el Hospital Metropolitano de Quito, 2010 – 2021?

## **1.5 OBJETIVOS**

### 1.5.1 Objetivo general

Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de displasia cortical focal (DCF), atendidos en el Hospital Metropolitano de Quito, 2010 – 2021.

### 1.5.2 Objetivos específicos

- Caracterizar la presentación clínica de los pacientes con displasia cortical focal.
- Identificar las características imagenológicas de los pacientes con DCF.
- Definir el tratamiento utilizado en pacientes con displasia cortical focal.
- Caracterizar la respuesta clínica al tratamiento en pacientes con DCF.
- Enlistar las comorbilidades más frecuentemente presentes en pacientes con DCF.
- Determinar el tipo de epilepsia de acuerdo con la clasificación internacional que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con DCF.

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1 Concepto y etiología

Las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) juegan un papel importante en la etiología de la epilepsia. Uno de los subtipos de MCD, la displasia cortical focal (DCF), es particularmente importante como causa frecuente de epilepsia resistente a fármacos. El trastorno es el resultado de la alteración en la migración neuronal, proliferación y diferenciación neuronal durante el desarrollo del cerebro, lo que da lugar a anomalías en la laminación cortical regional, la maduración neuronal y la diferenciación (Siedlecka et al., 2016).

Las displasias corticales focales (DCF) comprenden un espectro de malformaciones del desarrollo caracterizadas por la interrupción de la cito-arquitectura normal de la corteza cerebral. Descrito originalmente en informes separados por *Crome y Taylor et al.*, la clara asociación entre DCF y convulsiones resistentes a los medicamentos se ha establecido firmemente durante los últimos 20 años. Aproximadamente la mitad (46,5%) de los pacientes epilépticos resistentes a los medicamentos tienen alguna forma de esta patología (Crino, 2015; Iffland & Crino, 2017; Tahta & Turgut, 2020).

La etiología y patogenia de la DCF aún es incierta; sin embargo, muchos hallazgos histopatológicos y moleculares apuntan a procesos anormales de proliferación y migración neuronal y glial. La hipótesis del daño extrínseco postula que el daño al cerebro en desarrollo se debe a factores extrínsecos, como isquemia, hipoxia o toxinas.

La hipótesis alternativa de la mutación somática apunta a una célula progenitora cortical mutante para producir una población clonal de células anormales, formando lesiones DCF. Algunos estudios también han sugerido que las lesiones de DCF se originan por la retención anormal de células pre-placa en la subplaca y zonas marginales, como consecuencia del fracaso parcial de eventos durante la corticogénesis tardía (Juric-Sekhar & Hevner, 2019; Siedlecka et al., 2016).

Sin embargo, otras dos teorías recientes sobre la etiología de la DCF son también aceptadas. Algunos autores consideran que la DCF es una forma de esclerosis tuberosa

sin manifestaciones extracraneales y que el gen que se encuentra comúnmente en el síndrome de esclerosis tuberosa, *TSC1*, es responsable de la formación de displasia focal (Fassunke et al., 2004; Tahta & Turgut, 2020).

Otra teoría sobre la patogénesis de la DCF de *Chen et al.* se basa en la cepa del virus HPV16 y su oncoproteína E6 en el cerebro fetal en desarrollo. Se demostró la presencia de la oncoproteína E6 en células en globo en DCF IIB. (Chen et al., 2012; Tahta & Turgut, 2020).

Otros estudios demostraron la asociación del 100% de la infección por HPV16 con DCF IIB en 50 muestras resecadas de pacientes con epilepsia intratable. Además, se demostró la correlación funcional entre la expresión de la oncoproteína E6 de HPV16 y el desarrollo de malformaciones corticales focales asociadas con la señalización mejorada del complejo 1 (mTORC1) de rapamicina (mTOR) en mamíferos en un modelo animal (Juric-Sekhar & Hevner, 2019; Siedlecka et al., 2016).

## 2.2 Histopatología y fisiopatología

Desde las primeras descripciones de DCF, quedó claro que la característica *sine qua non* de DCF era desorganización de la citoarquitectura de la corteza cerebral. La estructura hexalaminar normal de la corteza está desorganizada o completamente perdida. La DCF exhibe variación en el tamaño de la lesión, desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros, con algunas alteraciones que se extienden desde la sustancia blanca profunda hasta la capa I y otras que solo afectan a láminas seleccionadas. A menudo la frontera entre la lesión real y la corteza cerebral circundante estructuralmente intacta es indeterminada (Iffland & Crino, 2017; Roberts, 2018).

Todos los subtipos de DCF pueden presentar algún grado de alteración en los límites de los límites de la materia gris-blanca, y neuronas heterotópicas a menudo se observan en la sustancia blanca subcortical. Las DCF suelen presentarse como lesiones únicas, aunque hay informes de casos de múltiples DCF en el mismo paciente y pueden identificarse en cualquier lóbulo cerebral; de hecho, tubérculos en el complejo de esclerosis tuberosa se ha clasificado recientemente como DCF.

Además, la presencia de nuevos tipos de células no se encontradas en la corteza normal, incluidas neuronas muy grandes y de formas extrañas (neuronas citomegálico-dismórficas - NCD), así como células ovoides extrañas y masivamente agrandadas

(células globo - CG), se pueden reconocer. También hay evidencia clara de mielinización anormal en algunos subtipos de DCF (Baldassari et al., 2019).

La morfología específica de CG puede ser el resultado de alteraciones de vías celulares. mTOR es una quinasa responsable de la producción del 5-10% de todas las proteínas celulares. Alteraciones de mTOR se han encontrado constantemente en CG, lo que puede contribuir a su volumen. En los últimos años, muchas malformaciones de sobrecrecimiento cortical, y algunos tipos de DCF (especialmente DCF-II), se han relacionado con mutaciones que causan sobreactivación del receptor tirosina quinasa (RTK) → fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) → AKT → vía de señalización de la rapamicina (mTOR).

Esta cascada de señalización media la proliferación de progenitores y el crecimiento celular durante el desarrollo. Por tanto, la sobreactivación debida a mutaciones genéticas provoca hiperplasia y / o hipertrofia del cerebro y, a veces, de otros órganos, dependiendo de los genes y mutaciones específicos (Juric-Sekhar & Hevner, 2019; Marsan & Baulac, 2018).

*Expresión de elementos del citoesqueleto:* El hallazgo común en resecciones de tejido de pacientes con DCF es la expresión de elementos citoesqueléticos que se encuentran típicamente en neuronas inmaduras en la corteza en desarrollo, como nestin, vimentin y MAP1B.

*Expresión de subunidades de neurotransmisores:* Se ha demostrado repetidamente la expresión alterada de receptores de neurotransmisores y sitios de captación en DCF, el perfil de expresión del receptor de neurotransmisores puede reflejar neuronas inmaduras. Por ejemplo, hay un aumento en la subunidad NR2B del receptor del NMDA, e inmadurez de la subunidad ARNm del receptor gamma-2 GABA<sub>A</sub> (Iffland & Crino, 2017).

*Expresión de otros receptores celulares de superficie y neuropéptidos:* Ha surgido evidencia que detalla el papel de los receptores vanilloides y cannabinoides (CB) en la epileptogénesis en pacientes con DCF. Los receptores CB son receptores inhibidores comunes acoplados a proteína G que se expresan en la zona subventricular durante el desarrollo cortical. Los receptores CB1 se encuentran en las células CR en la zona subventricular y los receptores CB2 se encuentran en la microglía. Los receptores CB1 predominan en el SNC en desarrollo y se ha demostrado que promueven la formación de

progenitores basales a partir de células radiogliales. Se ha demostrado expresión de CB1 en NCD y CG en DCF de tipo IIb. Los receptores CB1 modulan la transmisión GABAérgica y en DCF pueden promover una mayor excitabilidad (Iffland & Crino, 2017; Marsan & Baulac, 2018).

### 2.3 Genética molecular y mecanismo de formación de la lesión

Múltiples estudios proporcionan pruebas sólidas para respaldar una serie de conclusiones fundamentales. Primero, los estudios histológicos tempranos demostrando la activación de mTOR en DCF ahora se han explicado por análisis genéticos que identifican mutaciones causales en varios genes reguladores distintos, que lógicamente conduciría a la activación de la vía mTOR, por ejemplo, DEPDC5, NPRL3 y MTOR (si incluimos tubérculos en TSC, entonces los genes TSC1 y TSC2 también serían considerados). Por lo tanto, parece que, a nivel molecular y celular, las DCF de tipo II son de hecho mTORopatías (Iffland & Crino, 2017; Marsan & Baulac, 2018; Ribierre et al., 2018).

En segundo lugar, la frecuencia de mutaciones somáticas en DCF es baja (<20%), lo que parece indicar que solo una pequeña fracción de células dentro de un DCF, probablemente NCD o CG, en realidad contienen la mutación somática. Otras células, como las neuronas de apariencia normal cuya posición laminar ha sido alterada, pueden haber sido afectadas por CB o NCD adyacentes; así, los efectos autónomos y no autónomos de las células de las mutaciones del gen mTOR conducen a la interrupción de citoarquitectura normal (Baldassari et al., 2019).

En tercer lugar, se encontraron variantes de pérdida de función somática en el gen SLC35A2 asociado a la vía de N-glicosilación en casos DCF-I. Además, se encontraron exclusivamente en casos de DCF-II variantes de ganancia de función somática en mTOR y sus activadores (AKT3, PIK3CA, RHEB) así como variantes de pérdida de función de línea germinal, somática y en sus represores (DEPDC5, TSC1, TSC2), haciendo hincapié en que todos los DCF-II son mTORopatías.

Con lo que concluimos que DCF-I y DCF-II son dos entidades genéticamente distintas: mientras que todas las DCF-II son mTORopatías en mosaico, las DCF-I no son causadas por variantes que hiperactivan la vía mTOR y ~ 30% de los casos están relacionados con defectos de glicosilación (Baldassari et al., 2019; Juric-Sekhar & Hevner, 2019).

## 2.4 Epileptogénesis

Interacciones complejas entre neuronas y desequilibrio en los neurotransmisores inhibitorios y excitadores son los mecanismos conocidos de epileptogénesis en DCF. La sobreexpresión de las subunidades del receptor AMPA y NMDA causan un aumento de estados de excitación.

Por contrapartida, la composición anormal de las subunidades del receptor GABA, pérdida de neuronas GABAérgicas, respuestas GABA<sub>A</sub> alteradas, alteración de la inhibición sináptica de neuronas piramidales debido a defectos migratorios en el neurodesarrollo, y la mala distribución de las interneuronas causan una disminución de los estados de neuro-inhibición. La epileptogénesis es el resultado de comunicación entre células inmaduras, células maduras, y redes neuronales (Tahta & Turgut, 2020).

Además, la desregulación de la expresión del cotransportador Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> (NKCC1) y cotransportador K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> (KCC2), se ha observado en tejido DCF, mientras que otros estudios apuntan a modificaciones de voltaje del canal de potasio (Kv4.2). Los estudios sugirieron que la expresión anormal de estos cotransportadores en las células neuronales y gliales puede contribuir a una mayor excitabilidad de la red, ya que su distribución es comparable a la de la corteza inmadura (Siedlecka et al., 2016).

Finalmente, también se ha observado en DCF la activación de varias vías inflamatorias conectadas con células de linaje microglial / macrófago. Varios estudios han demostrado una clara evidencia de una respuesta inflamatoria en muestras resecadas a pacientes DCF. Por ejemplo, numerosos astrocitos reactivos, activación de la microglía e incremento de la expresión de TNF $\alpha$  y NF $\kappa$ B.

Además, se observó un incremento en la expresión de IL-6 y su receptor (IL-6R) y la glicoproteína 130 (gp130) en las DCF de tipo IIB. Estas observaciones sugieren la posible inmunogenicidad de las CG y la activación temprana de vías inflamatorias en el cerebro. En DCF, la infiltración de las lesiones por linfocitos CD8<sup>+</sup> y CD4<sup>+</sup> es evidente, al igual que la alteración del complemento (Iffland & Crino, 2017).

## 2.5 Epidemiología

Es difícil extraer información sobre la prevalencia de DCF debido a los diferentes criterios en la selección y en los métodos de investigación aplicados en los datos notificados. En

cada estudio la diversidad en los métodos de investigación conduce a cierto sesgo de muestreo (Fauser et al., 2006). La displasia cortical focal es un trastorno esporádico y, a diferencia de algunas de las otras malformaciones del desarrollo cortical asociadas con la epilepsia, como lisencefalias y heterotopias; no se identificaron los patrones familiares, mientras que se encontró que los gemelos monocigóticos eran discordantes para DCF (Rickert, 2006).

En el diagnóstico de la epilepsia focal la prevalencia de la DCF oscila entre el 5 y el 25%, según el colectivo de pacientes y las técnicas de imagen. Las displasias corticales focales se localizan principalmente en la región frontal, con un tropismo particular por el surco central. Hasta un 30% de las lesiones no se detectan (pacientes con DCF con resonancia magnética negativa) o se diagnostican tardíamente mediante el análisis visual de las imágenes de RM (Maynard et al., 2017).

## 2.6 Clasificación

A partir de la octava semana de gestación, la formación de la corteza cerebral sigue tres etapas distintivas hasta la semana 24. Comenzando con la proliferación de células indiferenciadas, seguida de la migración de neuroblastos y la diferenciación celular formando neuronas o células gliales. Las malformaciones corticales aparecen cuando se interrumpe una o más de estas etapas. Dado que las etapas de la formación cortical difieren de entre sí, existe un amplio espectro de malformaciones en la corteza dependiendo del momento del defecto.

La DCF se refiere a un espectro de malformaciones corticales debidas a interrupciones en la migración. La alteración durante las etapas iniciales del desarrollo cortical, como la proliferación, la migración y la organización, dan lugar a DCF. *Palmini y col.* describieron el sistema de clasificación más utilizado anteriormente según la presencia de neuronas dismórficas.

Hay dos tipos; en el tipo I, hay alteración de la laminación cortical sin neuronas dismórficas; sin embargo, en el tipo II, observaron neuronas dismórficas. Ambos tipos tienen subgrupos; el tipo Ib indica la presencia de anomalías citoarquitectónicas de las neuronas piramidales, y el tipo IIb contiene células globo (Tahta & Turgut, 2020).

Con el fin de crear una subdivisión de DCF basada en patología con características clínicas distintivas, características eléctricas, resultados de imagenología, características genéticas / moleculares y con los objetivos generales de: 1) una mejor detección de lesiones, 2) una mejor comprensión de los mecanismos (epilepsia y patología), 3) protocolos de tratamiento médicos y quirúrgicos dirigidos y 4) resultados bien definidos; la comisión de métodos de diagnóstico de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) publicó su primera clasificación de consenso internacional de displasia cortical focal (DCF) en 2011, que fue revisada y actualizada posteriormente en 2018 (Najm et al., 2018).

Recientemente, el Grupo de Trabajo de la ILAE ha declarado una clasificación más nueva y detallada (Tabla 1). Según este sistema de clasificación, las características de la dislaminación marcan la diferencia entre el tipo Ia y el tipo Ib. El tipo I representa las lesiones aisladas, el tipo Ia representa la dislaminación radial y el tipo Ib representa la dislaminación tangencial.

**Tabla 1:** Clasificación de ILAE de DCF, genética molecular y hallazgos de RMN.

Clase	Histología	Genética Molecular	RMN
DCF Ia	Microcolumnas radiales	Ninguna	No es directamente visible, pero puede mostrar desenfoque de la unión gris/materia blanca debido a las neuronas heterotópicas de fibra U
DCF Ib	Microcolumnas tangenciales		
DCF Ic	Microcolumnas radiales y tangenciales		
DCF IIa	Neuronas dismórficas	Mutaciones de la vía mTOR ( <i>AKT1, AKT3, DEPDC5, MTOR, NPRL2/3, PIK3CA, PIK3R2, RHEB, TSC1/2</i> )	Aumento del grosor cortical, desenfoque de la unión de la materia gris/blanca, patrón giro/surco anormal
DCF IIb	Neuronas dismórficas + células globo		Signo “ <i>transmanto</i> ” (94% de los pacientes)
DCF IIIa	DCF I + esclerosis del hipocampo	Ninguna	No es directamente visible, pero puede mostrar hipoplasia de la sustancia blanca + desenfoque de la materia blanca
DCF IIIb	DCF I + tumores epileptogénicos		?
DCF IIIc	DCF I + Malformación vascular		?
DCF IIId	DCF I + lesión cerebral temprana		?

**Fuente:** Urbach, H., Kellner, E., Kremers, N., Blümcke, I., & Demerath, T. (2021). MRI of focal cortical dysplasia. *Neuroradiology*.

De forma similar a la clasificación utilizada anteriormente por Palmiini et al., La presencia de neuronas dismórficas además de la dislaminaación es cardinal en el tipo II. Además de la clasificación de Palmiini, la presencia de células globo marca la diferencia entre el tipo IIa y el tipo IIb. En el tipo IIa, las células globo están ausentes; sin embargo, en el tipo IIb, hay células globo (Tahta & Turgut, 2020; Urbach et al., 2021).

Un tipo adicional de DCF se incluye en la clasificación de ILAE de manera diferente a la de Palmiini: DCF tipo III se refiere a una patología "dual" o coexistente, en la que la displasia se acompaña de otra anomalía patológica. El tipo IIIa de DCF incluye esclerosis del hipocampo, el tipo IIIb consiste en tumores epileptogénicos, el tipo IIIc representa malformaciones vasculares vecinas y IIId lesiones epilépticas adquiridas en etapas tempranas como lesión cerebral traumática, lesión isquémica hipóxica o encefalitis (Urbach et al., 2021).

## 2.7 Manifestaciones clínicas

La manifestación más frecuente causada por la DFC es la epilepsia refractaria a fármacos; generalmente, de aparición temprana en la infancia, independientemente de la localización o el tamaño de la lesión. En un estudio de 120 pacientes diagnosticados con DCF, el 92,5 % de ellos tuvo un inicio de epilepsia antes de los 16 años y el 61 % antes de los 5 años. (Fauser et al., 2006). En prácticamente todos los subtipos de DCF, existe una estrecha concordancia entre la ubicación del inicio de la convulsión definida por electroencefalografía y la ubicación anatómica de la DCF definida por MRI o visualización intraoperatoria.

La ubicación anatómica de la DCF determina la semiología de las convulsiones. La epilepsia del lóbulo frontal puede manifestarse como convulsiones relacionadas con el sueño caracterizadas por movimientos y vocalizaciones bilaterales estereotipadas, a veces con conservación de la conciencia. El paciente con convulsiones del lóbulo occipital puede informar síntomas visuales, como ver puntos o formas en diferentes colores (Crino, 2015).

Diversos estudios encontraron que los pacientes con DCF IIa tenían un inicio de epilepsia más tardío en comparación con los pacientes con DCF IIb. En la epilepsia del lóbulo temporal la DFC tipo I es más frecuente, y en la epilepsia extratemporal la DFC tipo II es más frecuente. Sin embargo, otros estudios encontraron que el subgrupo IIa se observa

predominantemente en el lóbulo temporal y el subgrupo Iib en el lóbulo frontal. Se observó un período más corto de epilepsia, convulsiones febriles previas y cirugía de epilepsia a una edad más temprana en niños con DCF tipo IIIa (Tahta & Turgut, 2020).

Independientemente de la semiología, las convulsiones refractarias y mal controladas contribuyen al deterioro cognitivo en niños y adultos. Otras presentaciones clínicas incluyen retraso en el desarrollo, problemas de comportamiento, trastornos del espectro autista y, a veces, déficits neurológicos focales.

El tamaño de la lesión, la localización de la lesión, el carácter de las convulsiones, el inicio y la persistencia de las convulsiones y el tipo de DCF afectan la gravedad del retraso neurocognitivo. Las lesiones más grandes, tipo DCF (la probabilidad de retraso neurocognitivo es menor en el tipo II que en el tipo I), la región temporal u occipital, el inicio temprano y la persistencia más prolongada de las convulsiones causan los retrasos más graves en el desarrollo neurocognitivo (Kwon et al., 2016).

## 2.8 Hallazgos imagenológicos

Antes del desarrollo de la imagen por resonancia magnética (RM), Taylor et al. fueron los primeros en describir malformaciones de la migración neuronal en 1971. Después del desarrollo de la resonancia magnética en la década de 1980, estas lesiones comenzaron a reconocerse en pacientes con epilepsia focal "criptogénica". A medida que la tecnología de resonancia magnética avanzó utilizando imanes 3T, 7T y protocolos detallados de imágenes de epilepsia, se reconocieron lesiones más pequeñas.

La identificación de estas lesiones resultó en un mejor resultado en comparación con los pacientes sin lesiones, según múltiples estudios y metaanálisis. Los avances tecnológicos en neuroimagen aumentaron la prevalencia de las lesiones y facilitaron la clasificación, pero todavía hay casos en los que la patología identifica DCF sin anomalías en los estudios de neuroimagen.

En la resonancia magnética, las características de DCF son un aumento del grosor cortical (60–91 % de DCF), una unión de sustancia gris/blanca borrosa (74–96 % de DCF), un signo de transmanto (75 % de DCF tipo IIa, 94 % de DCF tipo Iib), y/o un patrón de giro/surco anormal. Las anomalías de RMN de DCF a menudo son sutiles y, como generalmente no cambian durante la vida, a menudo se pasan por alto. La lesión que más

se pasa por alto en una DCF en la profundidad de un surco (parte inferior de la displasia del surco). El signo del transmanto, una hiperintensidad en forma de embudo que se estrecha hacia el ventrículo lateral, solo se encuentra en la DCF tipo II. Es sugestivo de una DCF tipo Iib, pero no está presente en todas las DCF tipo Iib (Urbach et al., 2021).

Los estudios de neuroimagen mostraron anomalías en la resonancia magnética en pacientes con DCF, pero la mayoría de los informes son de pacientes con DCF tipo II, solo unos pocos informes se centraron en DCF tipo I. Incrementos del grosor cortical, patrones de giros y surcos aberrantes, falta de distinción de la unión de la sustancia gris y blanca, y la ubicación del transmanto de los cambios de señal son anomalías aceptadas en los estudios de resonancia magnética para pacientes con DFC tipo II.

Formas más leves de anomalías típicas de la DFC tipo II y reducción local del tamaño de la sustancia blanca fueron informados por Colombo et al. y Tassi et al. en pacientes con displasia "arquitectónica" y "citoarquitectónica", que corresponden a la DFC tipo I en la clasificación actual.

Los cambios típicos de DCF en la resonancia magnética solo se observaron en el 50% de los pacientes con DCF tipo I según el grupo Milano. Otro estudio informó la frecuencia de los cambios de la señal FLAIR en los subgrupos de DCF. El 52 % de los pacientes con DCF tipo Ia, el 14 % de los pacientes con DCF tipo Ib, el 47 % de los pacientes con DCF tipo IIa y el 69 % de los pacientes con DCF tipo Iib mostraron cambios en la señal FLAIR. En DCF tipo II, los cambios transmanto se observan con frecuencia entre 17-38%, principalmente en DCF tipo Iib.

La variabilidad en la prevalencia de la lesión depende del protocolo de resonancia magnética y la familiaridad del neurorradiólogo. No todos los pacientes con MRI (+) DCF desarrollan convulsiones, hasta el 29 % de las RMN (+) no desarrollan epilepsia en los niños, lo que resultó en una definición novedosa llamada "DCF asintomática" (Feng et al., 2020; Khandelwal et al., 2021).

Otra técnica de imagen que puede ser útil para identificar lesiones que no se ven en la resonancia magnética; es la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). SPECT es un estudio de perfusión de medicina nuclear que rastrea un radioactivo inyectado por vía intravenosa para evaluar el flujo sanguíneo cerebral. La

SPECT también puede ayudar al cirujano a elegir la lesión dominante para la resección en casos de epilepsia multifocal (Tahta & Turgut, 2020).

Krsek et al. compararon los resultados quirúrgicos de las resecciones de lesiones identificadas por SPECT y RMN. Encontraron que la resección completa del área de hiperperfusión de SPECT ictal era tan importante como la resección de la zona epileptogénica localizada por EEG y RMN. Después de la resección completa de la zona epileptogénica localizada por EEG y RM, el 75 % de los pacientes tuvieron una evolución favorable y el 86 % de los pacientes diagnosticados por SPECT tuvieron una evolución posquirúrgica favorable (Krsek et al., 2013).

## 2.9 Electroencefalograma (EEG)

El EEG en los espasmos debidos a DCF a menudo muestra un predominio ictal asimétrico o lateralizado, anomalías epileptiformes focales y enlentecimiento de fondo focal. Los patrones ictales e interictales del EEG no localizados, como las descargas generalizadas y la hipsarritmia, no excluyen la DCF.

En el 71 % de los pacientes, los patrones de EEG ictal pueden extenderse a regiones más remotas, volverse bilateralmente sincrónicos o generalizarse con el tiempo, particularmente en niños con un inicio temprano de convulsiones antes de los 5 años. Las series rítmicas o cuasi continuas de espigas interictales u ondas agudas en el EEG de superficie son típicos de la DCF. La presencia de tal patrón de EEG interictal depende de la extensión y ubicación de la DCF (Wong-Kisiel et al., 2018).

En contraste con la DCF tipo I, que no presenta cambios característicos en el EEG, la DCF tipo II se presenta con frecuencia con un patrón EEG de descargas epileptiformes rítmicas que se correlacionan espacialmente con la extensión anatómica de la lesión. Por lo general, consisten en picos subcontinuos repetitivos, picos y ondas, polipicos o ráfagas de ritmos rápidos ("cepillos") intercalados con períodos relativamente inactivos.

Estas anomalías son marcadores confiables de DCF tipo II y, a menudo, se vuelven más continuas y contorneadas durante la somnolencia y el sueño sin movimientos oculares rápidos (REM). Las descargas se propagan con frecuencia a áreas circundantes no lesionadas, especialmente en DCF tipo IIb. Ocasionalmente se observan cepillos delta al inicio de las convulsiones (Guerrini et al., 2015).

Los mecanismos patogénicos subyacentes a la aparición de picos y convulsiones en DCF tipo II siguen siendo desconocidos. A nivel celular, se ha observado actividad sináptica mediada por el receptor (PGA) del marcapasos espontáneo c-aminobutírico (GABA) en las áreas de mayor anomalía anatómica en la DCF. La PGA se caracteriza por eventos sinápticos rítmicos (5 a 10 Hz) y se observa en neuronas piramidales normales, dismórficas e inmaduras.

Esta actividad podría representar el sustrato celular de las descargas paroxísticas rítmicas en la DFC tipo II y puede contribuir a la epileptogénesis al facilitar la sincronía de las neuronas piramidales. La aparición de “cepillos” está asociada con las células de globo y podría promover, junto con las fluctuaciones en el despertar, las convulsiones relacionadas con el sueño (Juric-Sekhar & Hevner, 2019).

Sin embargo, se ha sugerido que las áreas que contienen células globo son menos epileptogénicas que las áreas con neuronas dismórficas, un hallazgo consistente con los datos electrofisiológicos in vitro que muestran que las células globo son eléctricamente silenciosas. Las células globo, pero no las neuronas dismórficas, son inmunopositivas para la glutamina sintetasa y las proteínas transportadoras de glutamato glial (GLT1), lo que sugiere que están involucradas en la neutralización del glutamato y pueden desempeñar un papel protector anticonvulsivo (Guerrini et al., 2015).

## 2.10 Tratamiento

El tratamiento de la DCF que se basa en la presentación clínica del paciente es principalmente sintomático, e incluye lo siguiente: tratamiento del déficit cognitivo y/o neurológico y manejo de las convulsiones. El tratamiento antiepiléptico sigue siendo un desafío, considerando el hecho de que generalmente se sabe que la DCF causa epilepsia resistente a los medicamentos y la razón principal de la resistencia parece ser multifactorial.

En estas circunstancias, la resección quirúrgica es el tratamiento óptimo para las lesiones epileptógenas resistentes a fármacos. La ausencia de convulsiones y los resultados cognitivos e intelectuales se ven afectados positivamente por la resección quirúrgica de la lesión displásica (Tahta & Turgut, 2020).

### *Tratamiento farmacológico y dieta cetogénica*

Hay poca evidencia de que algún fármaco sea superior en la DCF. Si bien un artículo informó evidencia de nivel 4 de que el valproato y las benzodiazepinas eran las terapias más prometedoras, otros autores notaron una relativa insensibilidad al tratamiento con benzodiazepinas o expresaron su preocupación de que los medicamentos dirigidos al receptor GABAA pueden ser poco efectivos o incluso perjudiciales.

Varios estudios preclínicos demostraron que los inhibidores de mTOR pueden ser igualmente efectivos para prevenir o reducir las convulsiones en modelos de epilepsia postraumática, epilepsia del lóbulo temporal y epilepsia de ausencia. Dado que se ha observado una activación aberrante de mTOR en estos y otros modelos de epilepsia, incluida la DFC tipo II, dirigirse a la vía mTOR con tratamientos como everolimus o rapamicina ofrece una posibilidad de tratamiento novedosa y prometedora (Wong-Kisiel et al., 2018).

Los datos de ensayos controlados aleatorizados han demostrado la eficacia de la dieta cetogénica (KD) en una variedad de epilepsias de inicio en la infancia. Datos experimentales recientes sugieren que la KD atenúa las modificaciones epigenéticas de la cromatina (es decir, la metilación del ADN), un regulador maestro para la expresión génica y la adaptación funcional de la célula, modificando allí la progresión de la enfermedad.

Esto podría implicar un beneficio duradero de la utilización de la dieta como se demostró clínicamente, una hipótesis que requiere más pruebas. El KD es particularmente efectiva en niños con epilepsia causada por anomalías estructurales, incluida la DCF (Guerrini et al., 2015).

Una revisión de Cochrane informa que los beneficios a corto y mediano plazo en el control de las convulsiones fueron evidentes después de la KD y estos resultados fueron comparables con los medicamentos antiepilépticos modernos. Los estudios mencionados anteriormente muestran la eficacia de KD en el tratamiento de la epilepsia y se observó una reducción de al menos un 50% en la frecuencia de las convulsiones en pacientes tratados con KD (Wang & Zhou, 2016).

### *Tratamiento quirúrgico*

El tratamiento quirúrgico de la DFC es seguro y eficaz, siempre que se haya realizado una evaluación prequirúrgica integral que vincule la anomalía estructural y los síntomas clínicos. De acuerdo con las recomendaciones de la ILAE, la cirugía se puede proponer por adelantado cuando la evaluación clínica (incluida la neuropsicología), las grabaciones de video EEG ictal y la resonancia magnética estructural (protocolo de epilepsia de 1.5 o 3 Tesla) son concordantes. Se requieren registros de EEG invasivos si el DCF no es visible o está mal definido en la resonancia magnética a pesar de un protocolo de epilepsia dedicado, o en caso de proximidad o compromiso de la corteza elocuente (Wong-Kisiel et al., 2018).

El abordaje quirúrgico dependerá de la extensión de la corteza displásica, evaluada mediante imágenes preoperatorias y datos neurofisiológicos. La cirugía resectiva puede limitarse a una circunvolución (girectomía), un lóbulo, multilobar o extenderse a todo un hemisferio. La disección subpial y la “resección en bloque” es la técnica de elección, ya que evita la lesión quirúrgica/vascular de la corteza circundante y permite el análisis histológico de los márgenes de resección (Gurkan et al., 2022).

### *Cirugía paliativa: callosotomía, estimulación del nervio vago, estimulación cerebral profunda*

Se ha demostrado que la callosotomía descubre una zona epileptogénica focal que se puede corregir con cirugía de resección, pero este procedimiento paliativo debe considerarse con precaución ya que los pacientes con espasmos epilépticos y síndrome de Lennox-Gastaut debido a DCF evidente en RM pueden tener un control libre de convulsiones después de una cirugía de resección focal de una sola etapa.

La neuromodulación no es una terapia de primera línea en DCF, pero se puede considerar cuando la cirugía está contraindicada o falla a pesar de un estudio exhaustivo. La estimulación del nervio vago (VNS) para DCF tiene resultados comparables a otras patologías tratadas por VNS con una tasa de respuesta del 50%. La estimulación cerebral profunda es otra opción, pero hay poca experiencia clínica con esta técnica (Tahta & Turgut, 2020).

## CAPÍTULO III

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1 Operacionalización de variables

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Indicador definición operacional</b>	<b>Naturaleza de la variable</b>	<b>Escala de medidas</b>
Edad	Período comprendido desde la fecha de nacimiento hasta el momento actual	Años	Cuantitativa discreta	Medidas de tendencia central y de dispersión
Estado civil	Situación de las personas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco	Soltero/a Casado/a Unión Libre Divorciado/a Viudo/a	Cualitativa nominal Policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Etnia:	Autodefinición por características fenotípicas, culturales y lingüísticas	-Mestizo -Indígena -Afroecuatorianos -Blancos -Montubios	Cualitativa nominal Policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Nivel de estudio	Nivel de instrucción más alto alcanzado	- Primaria - Básica - Secundaria completa - Superior - Cuarto nivel	Cualitativa Ordinal	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario.	Diabetes, Hipertensión arterial, Enfermedad cardiovascular, Neumopatías, Enfermedades reumatológicas Otros.	Cualitativa nominal Policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Tiempo de diagnóstico de la enfermedad	Periodo desde el diagnóstico de la enfermedad	Meses	Cuantitativa discreta	Medidas de tendencia central y de dispersión

	enfermedad hasta la recolección de datos			
Clínica al diagnóstico	Manifestaciones clínicas presentes al momento del diagnóstico	-Asintomático -Convulsiones -Deterioro cognitivo	Cualitativa nominal Policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Epilepsia	Diagnóstico de epilepsia	-Si -No	Cualitativa nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Tipo de epilepsia	Tipo de epilepsia de acuerdo a la clasificación internacional	-Crisis parciales o focales -Crisis generalizadas	Cualitativa nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Número máximo de fármacos utilizados en el tratamiento	Cantidad de fármacos utilizados en el tratamiento	-Uno -Dos -Tres o más	Cualitativa Ordinal	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Fármacos utilizados en el tratamiento	Tipo de medicamento utilizado en el tratamiento	-Levetiracetam -Valproato -Lamotrigina -Carbamazepina -etc	Cualitativa nominal Policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Respuesta a la farmacoterapia	Respuesta clínica con el tratamiento indicado	-Completa -Parcial -Epilepsia refractaria	Cualitativa Ordinal Policotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Déficit cognitivo	Presencia de déficit cognitivo	-Si -No	Cualitativa nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)
Alteraciones imagenológicas en DCF	Hallazgos imagenológicos en RMN en pacientes con DCF	- Engrosamiento cortical - Difuminado de la unión materia blanca-gris con arquitectura anormal de la capa subcortical. - Hiperintensidad de la señal T2 / FLAIR de la sustancia blanca.	Cualitativa Ordinal	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperintensidad de la señal T2 / FLAIR de la materia gris</li> <li>- Patrón anormal de surco o circunvalación.</li> <li>- hipoplasia / atrofia segmentaria y / o lobar.</li> </ul>		
Convulsiones febriles	Antecedentes de episodios convulsivos desencadenados por alza térmica	-Si -No	Cualitativa nominal Dicotómica	Frecuencia absoluta y relativa (Porcentaje)

**Elaborado por:** Torres F. (2021)

### 3.2 Población

La población en este estudio estuvo constituida por todos los pacientes diagnosticados de displasia cortical focal en las áreas de Hospitalización y Consulta Externa de Neurología del Hospital Metropolitano de Quito, en el periodo enero 2010 – diciembre de 2021.

### 3.3 Muestra

Debido a la baja prevalencia de la enfermedad en los estudios revisados, para este proyecto se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de displasia cortical focal, en el Hospital Metropolitano en el periodo antes mencionado. Se logró incluir en este estudio a 107 pacientes.

### 3.4 Tipo de estudio

Se trata de un estudio de tipo observacional, de tipo descriptivo, al encontrarse limitado a la caracterización de la población estudiada sin identificar análisis de las relaciones y causas. Además, fue un estudio de tipo retrospectivo, mediante revisión de expediente clínico y de reporte imagenológico a partir de año 2010.

### 3.5 Tipo de muestreo

Debido a la baja prevalencia de la enfermedad en los estudios revisados, para este proyecto se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de displasia cortical focal,

en el Hospital Metropolitano en el periodo antes mencionado. Por lo que se realizó un muestreo por conveniencia.

### 3.6 Criterios de inclusión y exclusión

#### *Criterios De Inclusión:*

- Pacientes con diagnóstico de displasia cortical focal

#### *Criterios De Exclusión:*

- Pacientes con expediente clínico incompleto, en el que no se incluyan las variables de nuestro estudio.

### 3.7 Procedimientos de recolección de muestra

Para la elaboración de esta investigación se recurrió a fuentes secundarias de información, historias clínicas, reportes de imagen y epicrisis; por lo tanto, observación indirecta. En el estudio no se utilizaron parámetros de laboratorio que deben ser estandarizados, las características recogidas son principalmente clínicas y las evidenciadas en reportes de estudios de imagen. Los reportes fueron tomados de acuerdo con lo observado por el servicio de neuro-radiología del Hospital Metropolitano de Quito.

Recolección de datos mediante un formulario estructurado con datos obtenidos del expediente clínico y de reporte imagenológico, se recopilaron y compilaron los datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel y un formulario de SPSS para su posterior análisis. Dicha matriz consta en los anexos de este documento.

### 3.8 Plan de análisis de datos

De la base de los datos Excel® se extrapolaron los datos para su respectivo análisis, para lo cual se empleó el programa estadístico IBM SPSS® versión 25.0

#### *Análisis Univariar*

Para las variables cualitativas se describieron en frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se hizo la descripción de medidas de tendencia central y de dispersión. Igualmente se describieron a través de gráficos de sectores y barras.

### *Análisis Bivariado*

Análisis bivariado de variables cualitativas Chi2 y test de diferencia de medias (t student y ANOVA). Intervalos de confianza al 95%, y un nivel de significancia estadística  $p < 0,05$ . Para medir la fuerza de asociación se utilizó en RR (Riesgo Relativo).

#### 3.9 Aspectos bioéticos

##### *Propósito y valor*

Se busca caracterizar a los pacientes con displasia cerebral focal e identificar su relación con epilepsia refractaria, en pacientes atendidos en el Hospital Metropolitano de Quito, 2010 – 2020, para entender las características principales de la enfermedad en nuestra población, ante la carencia de estudios y generar información que permita entender su relevancia clínica, guiar el ejercicio diagnóstico y terapéutico, comprendiendo el impacto de la enfermedad en la salud individual y colectiva.

##### *Procedimiento:*

Esta investigación no implica algún tipo de intervención experimental con los pacientes incluidos en el estudio, es un estudio de tipo observacional, de manera que no involucra intervenciones que puedan poner en riesgo a los participantes en el estudio. Los datos concernientes a las variables de la investigación se recogieron a través de revisión de las historias clínicas de cada paciente, los cuales fueron manejados exclusivamente por el investigador, para evitar vulnerar los derechos de cada paciente, los nombres de los participantes que se incluyeron fueron codificados, y se garantizó el resguardo de la información, y de su confidencialidad, respetando lo especificado en la declaración de Helsinki del 2008.

El protocolo de investigación fue presentado al departamento de docencia e investigación del Hospital Metropolitano de Quito, así como al subcomité de bioética del departamento de Postgrado de la facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, siendo revisado y aprobado por ambas instituciones. Por las características del estudio, no se efectuó la firma del consentimiento informado para cada participante.

La participación en este estudio no implicó riesgo alguno para los participantes, obteniendo como beneficio el mejor entendimiento de la enfermedad y su impacto tanto

a nivel individual como colectivo, lo cual permitirá guiar el manejo clínico y la toma de decisiones; considerando, la escasa cantidad de información existente en la actualidad, principalmente en nuestra población.

*Confidencialidad de la información:*

Para garantizar la confidencialidad de los datos recogidos en la revisión de los expedientes clínicos, se prescindió de datos personales identificables o cualquier otra información que pudiese facilitar la identificación de los mismos, restringiendo el acceso a los datos. Realizando el proceso de tabulación de los datos mediante codificación.

## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS

#### 4.1 Análisis univariado

Se incluyeron 107 pacientes con Displasia Cortical Focal, atendidos en el Hospital Metropolitano, tanto en áreas de Hospitalización, cómo en la consulta externa. Como se evidencia en la tabla 2, la edad media fue de 16.85 años, una moda de 5 años, con una mínima de 0 años y un máximo de 69 años, con una desviación estándar de 13.58 años.

*Tabla 2: Edad en años de los pacientes con displasia cortical focal*

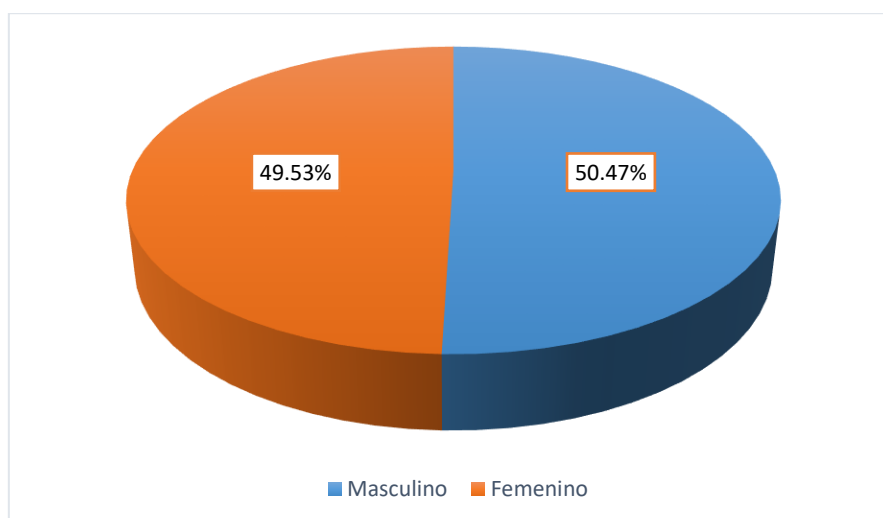
Edad de los pacientes con DCF	
Media	16.85
Mediana	15.00
Moda	5
Desv. Desviación	13.585
Rango	69
Mínimo	0
Máximo	69

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En lo que respecta al sexo de los pacientes; como se observa en el grafico 1, de los 107 casos de displasia cortical focal incluidos en el estudio, el 50.47% de los pacientes fueron de sexo masculino (n=54) y el 49.53% fueron de sexo femenino (n=53). Por lo que tenemos prácticamente una relación 1:1.

*Gráfico 1: Sexo de los pacientes con displasia cortical focal.*

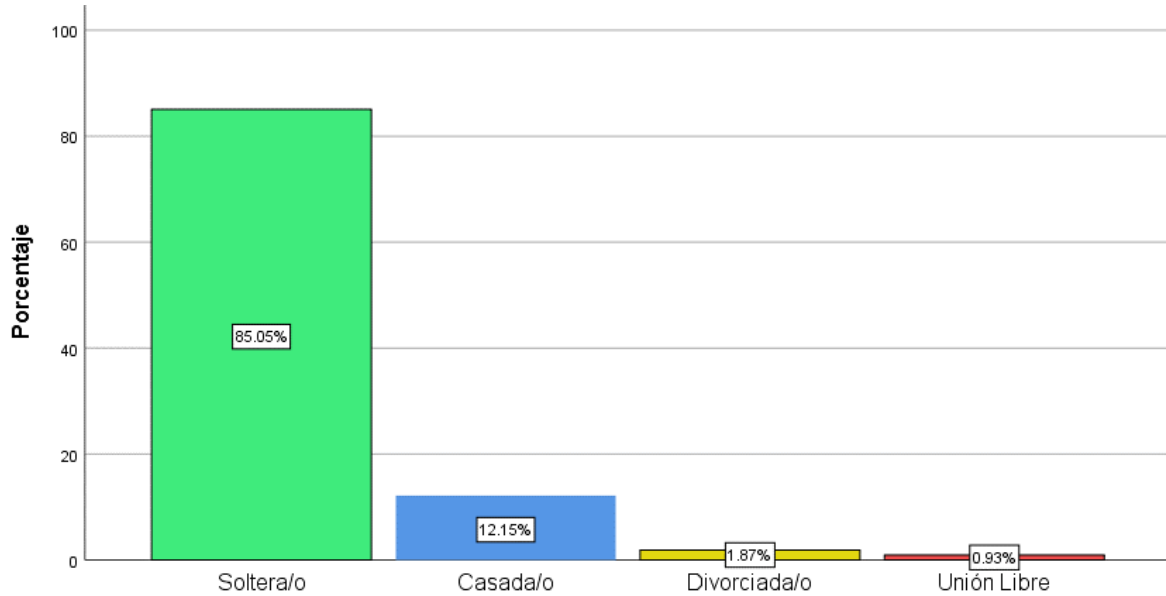


**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

Como observamos en el Gráfico 2, respecto al estado civil de los pacientes con DFC incluidos en este estudio, de los 107 casos estudiados, el 85.05% de los pacientes fueron solteros (n=91), el 12.15% (n=13) fueron casados, el 1.87% (n=2) indicaron ser divorciados y el 0.93% (n=1) se identificaron como unión libre.

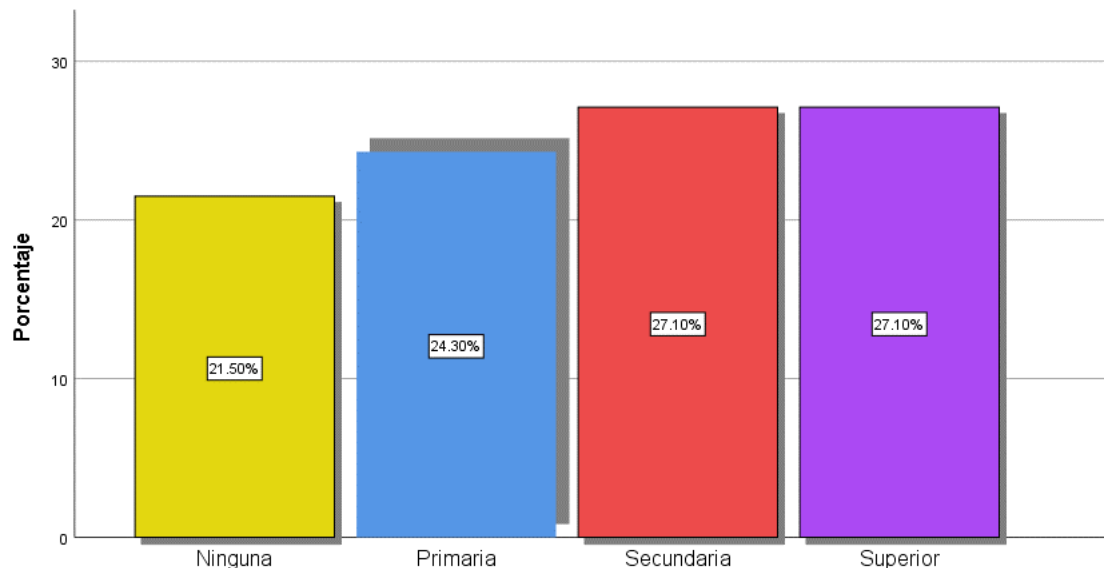
Gráfico 2: Estado civil de los pacientes con displasia cortical focal.



Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Torres, F. (2022)

Gráfico 3: Nivel de instrucción de los pacientes con displasia cortical focal



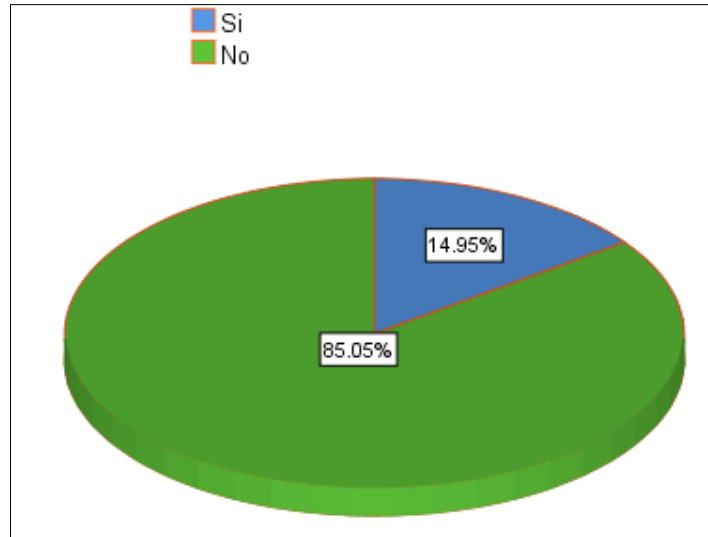
Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Torres, F. (2022)

Respecto al nivel de instrucción de los participantes en este estudio; tal como observamos en el Gráfico 3, 23 de los 107 casos estudiados; es decir, el 21.5% de los

pacientes no tiene nivel de formación, el 24.3% (n=26) tienen un nivel de instrucción de primaria, el 27.1% (n=29) indicaron un nivel de instrucción de secundaria y el 27.1% restante (n=29) tienen un nivel de instrucción superior.

*Gráfico 4: Antecedente de convulsiones febriles en pacientes con DCF.*

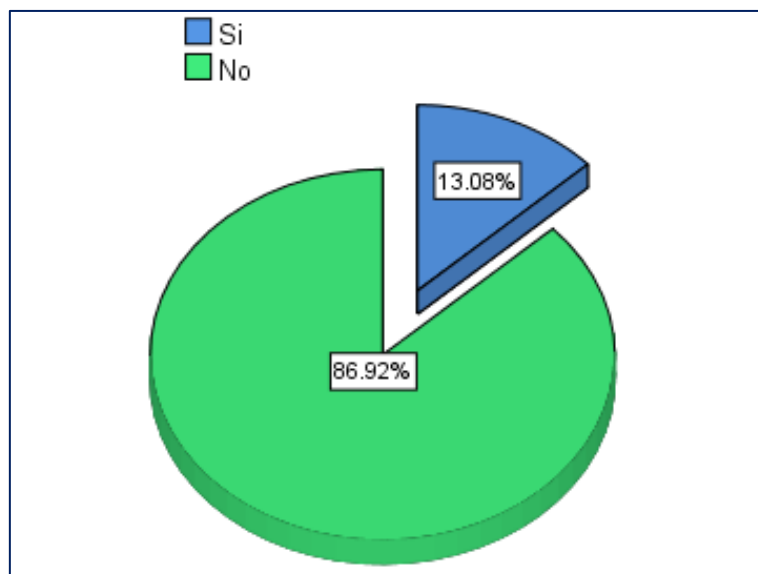


**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

El gráfico 4 muestra que el 14.95% de los pacientes con displasia cortical focal (n=16), refieren antecedentes de convulsiones febriles.

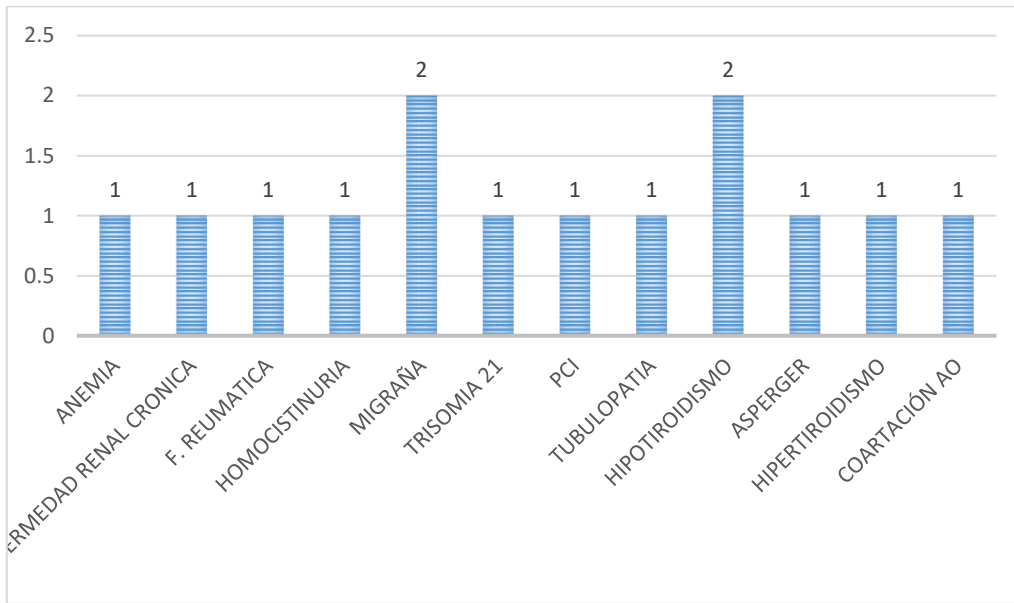
*Gráfico 5: Pacientes con diagnóstico de DCF con comorbilidades.*



**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

**Gráfico 6:** Detalle de las comorbilidades presentes en pacientes con DCF.

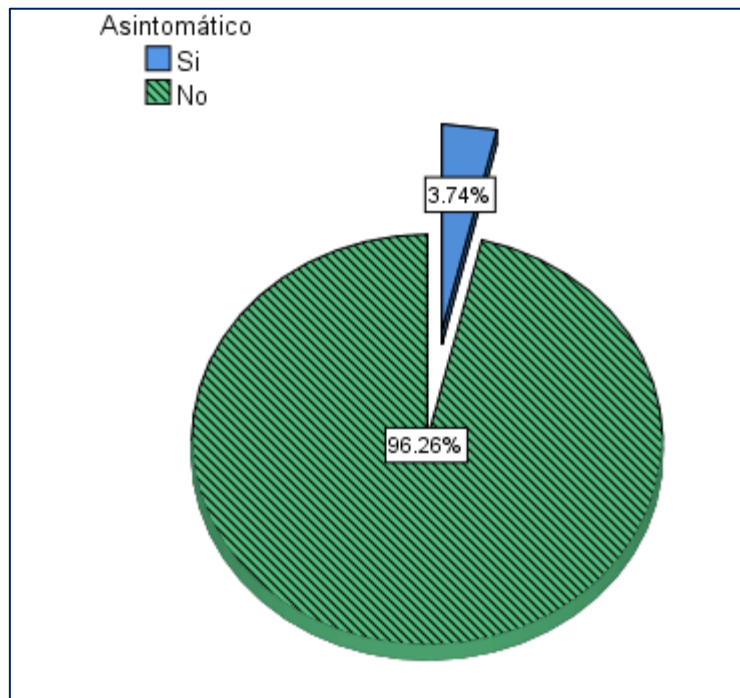


**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

Los gráficos 5 y 6 indican que, de los 107 participantes en el estudio, 14 pacientes con displasia cortical focal presentan comorbilidades, lo que representa el 13.08%. De los 14 pacientes evidenciamos que las comorbilidades más frecuentes fueron migraña (n=2) e hipotiroidismo (n=2).

**Gráfico 7:** Clasificación de los pacientes con DCF de acuerdo con sintomatología

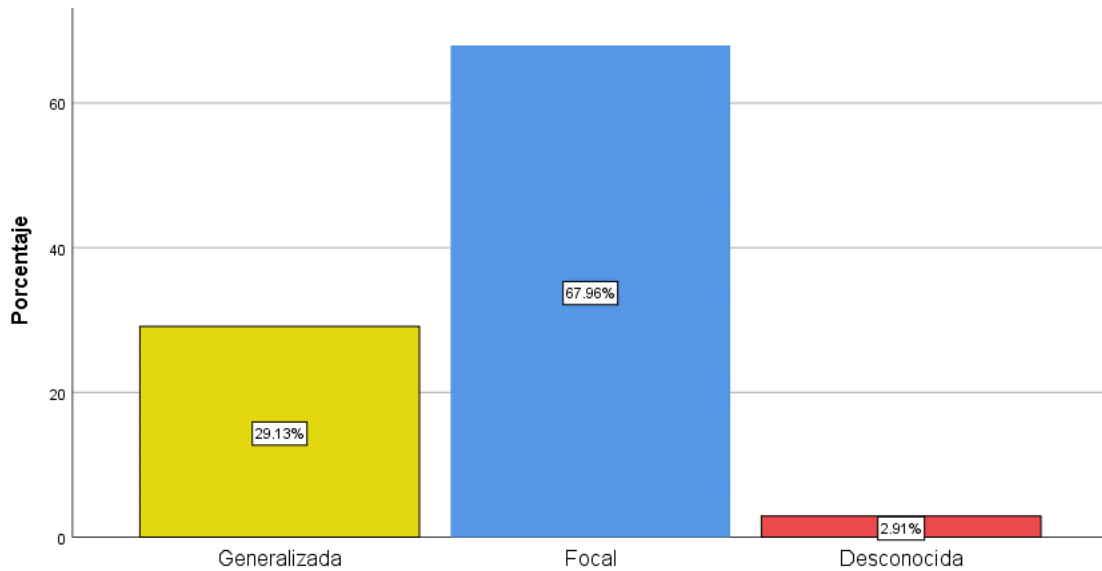


**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

De los 107 pacientes con displasia cortical focal participantes en este estudio, el 3.74% (n=4), fueron asintomáticos; tal como se evidencia en el gráfico 7 que precede.

*Gráfico 8: Clasificación de las crisis de acuerdo con su origen ILAE 2017*

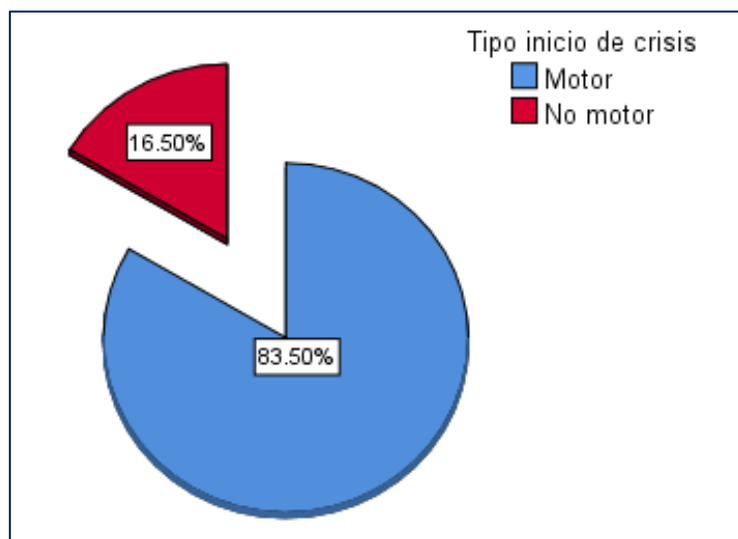


**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

De los 103 pacientes con displasia cortical focal sintomáticos; si los clasificamos de acuerdo con el origen de las crisis, en el gráfico 8 observamos que el 67.96% (n=70) presentan un origen focal, el 29.13% (n=30) un origen generalizado y el 2.91% (n=3) presentaron un origen desconocido.

*Gráfico 9: Clasificación de las crisis de acuerdo con sus características de inicio*

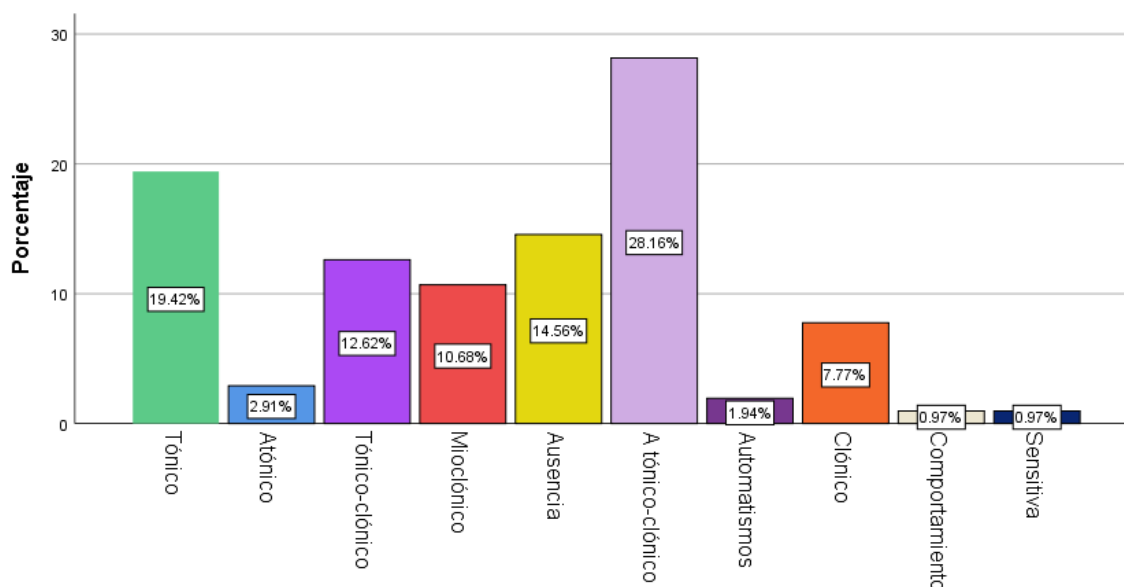


**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En el gráfico 9 evidenciamos que, de los 103 paciente sintomáticos, el 83.5% (n=86) presentaron crisis de origen motor y el 16.5% (n=17) presentaron crisis de origen no motor.

**Gráfico 10:** Clasificación de las crisis de acuerdo con sus características clínicas.



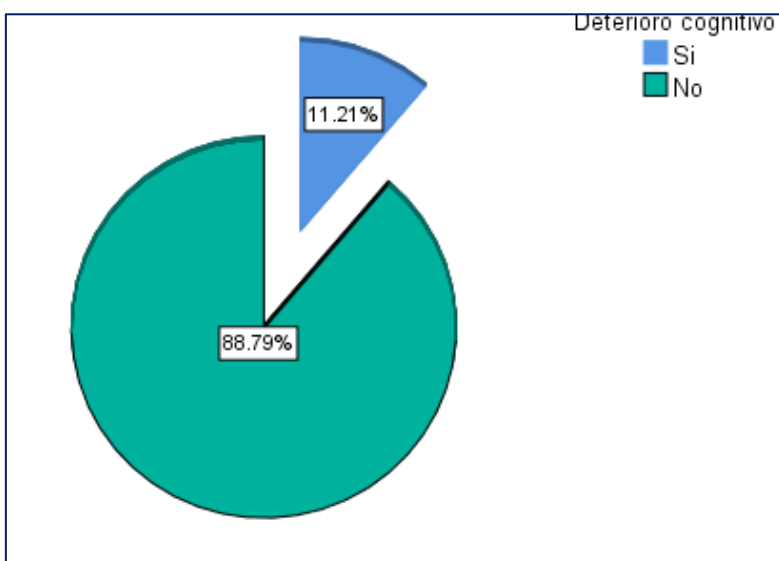
**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En el gráfico 10 se describe la frecuencia de los tipos de crisis de acuerdo con las características clínicas, de los 103 paciente sintomáticos, el 28.16% (n=29) presentaron crisis focales a tónico-clónicas, 19.42% (n=20) presentaron crisis tónicas, el 14.56% (n=15) presentaron crisis de ausencia, el 12.62% (n=13) tuvieron crisis de tipo tónico-clónico generalizado. Además, el 10.68% (n=11) manifestaron crisis de tipo mioclónico, el 7.77% (n=8) presentaron crisis clónicas; el resto de los tipos de crisis representan menos del 3% cada una.

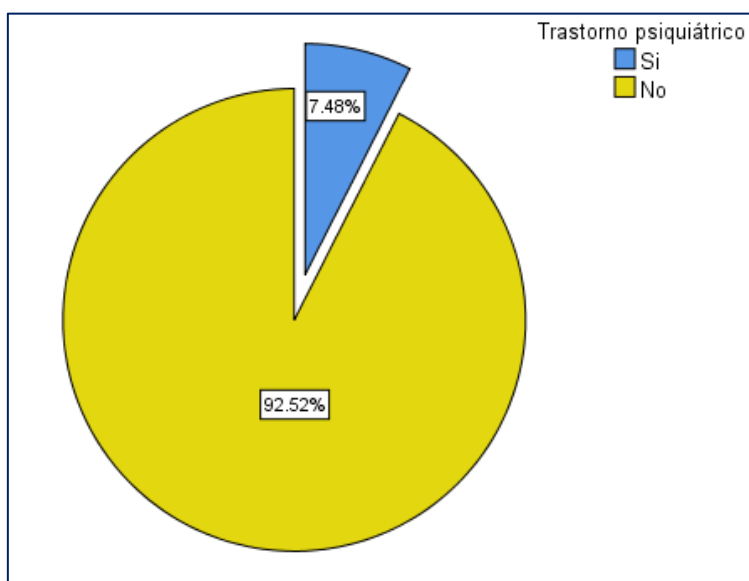
En los gráficos 11 y 12, los cuales se pueden observar a continuación; evidenciamos que, el 11.2% (n=12) de los pacientes con diagnóstico de displasia cortical focal, presentaron algún grado de deterioro cognitivo. Además, el 7.48% (n=8) de los pacientes con displasia cortical focal incluidos en este estudio, presentaron antecedentes de trastornos psiquiátricos.

Gráfico 11: Presencia de deterioro cognitivo en pacientes con DCF.



Fuente: Formulario de recolección de datos  
Elaborado por: Torres, F. (2022)

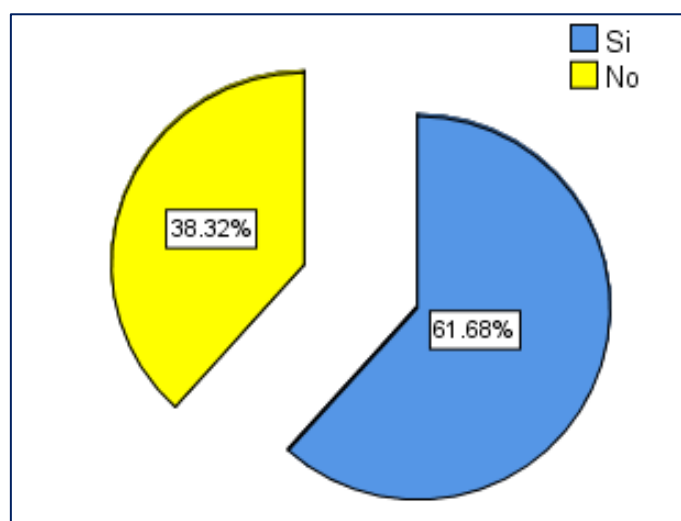
Gráfico 12: Trastorno psiquiátrico en pacientes con DCF.



Fuente: Formulario de recolección de datos  
Elaborado por: Torres, F. (2022)

En el gráfico 13, a continuación, observamos que, de los 107 pacientes incluidos en este estudio, el 61.68% (n=66) de los mismos, ya presentaban un diagnóstico previo de epilepsia en contraste con el 38.32% (n=41) que no presentaban antecedente de diagnóstico de epilepsia.

Gráfico 13: Diagnóstico previo de epilepsia en pacientes con DCF.



Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Torres, F. (2022)

En la tabla 3, podemos observar que la edad media de inicio de los síntomas en los 103 participantes sintomáticos en este estudio fue de 11.069 años, con una desviación estándar de 11.24, un rango de 0 a 69 años y una moda de 8 años.

Tabla 3: Edad del inicio de los síntomas en pacientes con DCF

	Edad de diagnóstico
Media	11.069
Mediana	8.000
Moda	1.0
Desv. Desviación	11.2436
Rango	69.0
Mínimo	.0
Máximo	69.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Torres, F. (2022)

En aquellos pacientes con antecedentes de epilepsia previa y que no habían tenido diagnóstico etiológico, en este estudio y como se evidencia en la tabla 4, se encontró que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de epilepsia y el hallazgo de displasia cortical focal en los estudios de imagen tuvo una media de 8.77 años, con una desviación estándar de 8.04, y una moda de 4 años.

Tabla 4: Tiempo de epilepsia hasta el diagnóstico de DCF.

	Tiempo de diagnóstico
Media	8.7712
Mediana	6.0000

Moda	4.00
Desv. Desviación	8.04860
Rango	48.00
Mínimo	.00
Máximo	48.00

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En relación con los hallazgos reportados en los estudios electroencefalográficos en los 107 participantes en este estudio, como observamos en la tabla 5, en el 47% (n=51) fueron reportados como actividad epileptiforme, en el 13% (n=14) se identificó actividad ictal. Únicamente el 1.9% de los EEG fueron reportados como normales; por contrapartida, en el 22.4% de los casos (n=24), no fue posible disponer de los resultados de los EEG.

*Tabla 5: Hallazgos electroencefalográficos reportados en pacientes con DCF.*

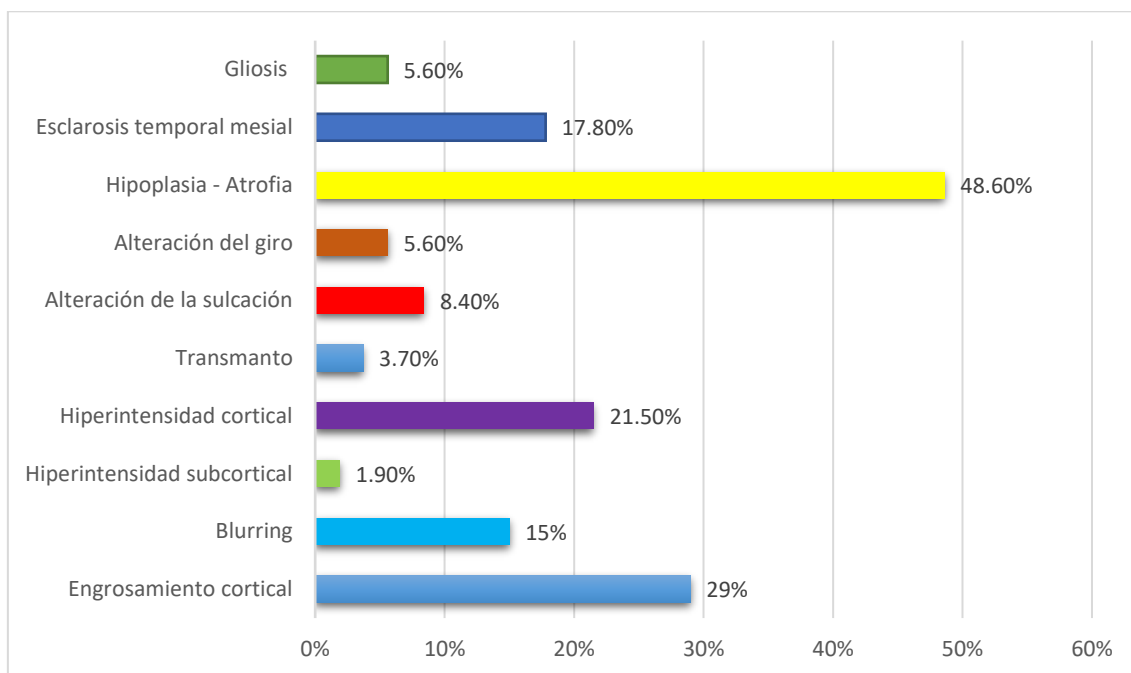
	Frecuencia	Porcentaje
Actividad epileptiforme	51	47.7
Actividad Ictal	14	13.1
Actividad lenta	3	2.8
Actividad paroxística	6	5.6
Descargas interictales	7	6.5
Normal	2	1.9
No disponible	24	22.4
Total	107	100.0

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En el gráfico 14 podemos observar los hallazgos más frecuentes observados en resonancia magnética, compatibles con el diagnóstico de displasia cortical focal. Vemos que el hallazgo predominante fue la hipoplasia – atrofia cortical en el 48.6% de los pacientes, seguida por el engrosamiento cortical que representa el 29% de los hallazgos, en tercer lugar, tenemos a la hiperintensidad cortical, encontrando este hallazgo hasta en el 21.5% de los casos. A continuación, tenemos a la esclerosis temporal mesial con un 17.8% y el blurring con un 15%. El resto de los hallazgos estuvieron presentes en menos del 10% de los pacientes.

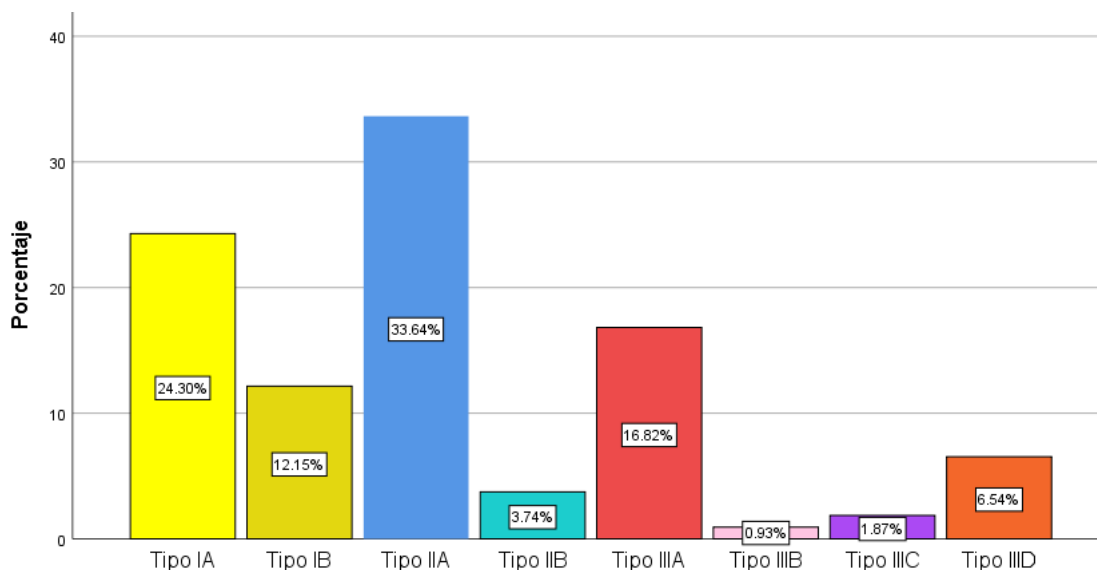
**Gráfico 14:** Hallazgos imagenológicos en displasia cortical focal



**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

**Gráfico 15:** Clasificación de DCF de acuerdo con ILAE-2018.

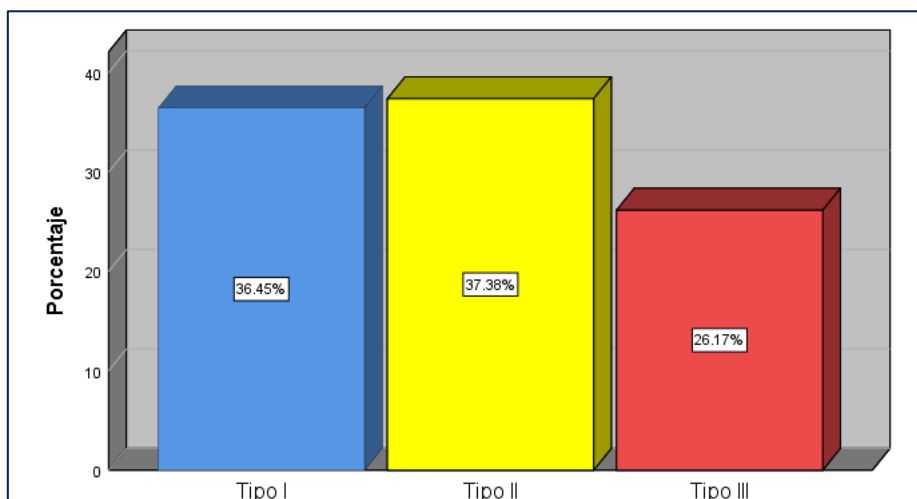


**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

De acuerdo con la clasificación para la displasia cortical focal, establecida en 2018 por la ILAE; en nuestro estudio identificamos que el tipo predominante es el IIA con el 33.64% (n=36) de los casos, seguido por el tipo IA con el 24.3% (n=26). El tipo IIIB fue el menos frecuentemente encontrado en los participantes de nuestro estudio, tal como se puede observar con mayor detalle en el gráfico 15 que antecede.

**Gráfico 16:** Clasificación simplificada de displasia cortical focal - ILAE 2018



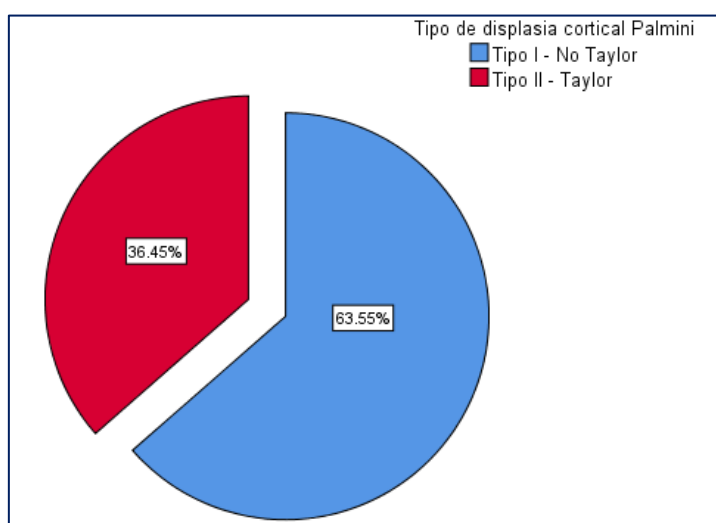
**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En el gráfico 16 podemos observar una clasificación simplificada de displasia cortical focal de la ILAE, donde se considera únicamente cada categoría sin las subcategorías; es así como observamos que, el tipo I representa un 36.45% de los casos, el tipo II el 37.37% y el tipo III el 26.17% de los casos.

Si obedecemos a la clasificación previa establecida por Palmi, como observamos en el gráfico 17, a continuación, evidenciamos que el porcentaje mayoritario de pacientes se clasifican dentro del tipo I o No Taylor con el 63.55% (n=68) y el 36.45% de los pacientes restantes (n=39) se clasifican como Tipo II – Taylor.

**Gráfico 17:** Clasificación de displasia cortical focal de acuerdo con Palmi.

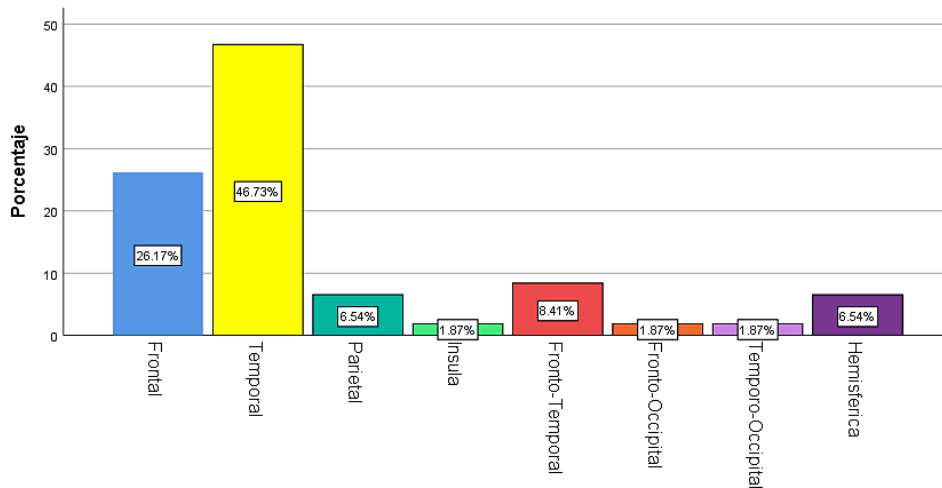


**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

De acuerdo con la localización del área de alteración del desarrollo cortical, como se resume en el gráfico 18, la localización más frecuente de la displasia cortical focal en los pacientes que se incluyeron en este estudio se ubicó en el lóbulo temporal en un 46.73% (n=50) de los casos, a continuación, tenemos al lóbulo frontal con el 26.17% de los casos y en tercer lugar con el 8.41% de los casos observamos que la lesión se ubicó a nivel fronto-temporal.

*Gráfico 18: Localización anatómica de la displasia cortical focal*

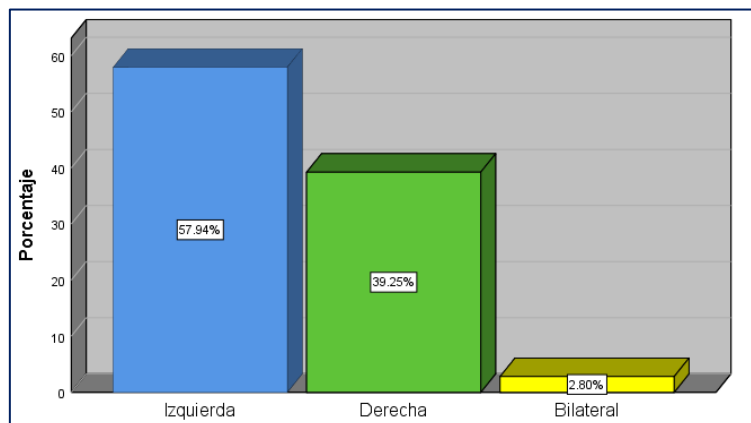


**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

A continuación, como observamos en el gráfico 19, las lesiones características de displasia cortical focal, en los 107 pacientes estudiados, se localizaron con mayor frecuencia en el lado izquierdo, con un 57.95% de los casos (n=64). En un 39,25% de los casos, la DCF se localizó a la derecha (n=42) y en el 2.8% restante, los hallazgos fueron bilaterales.

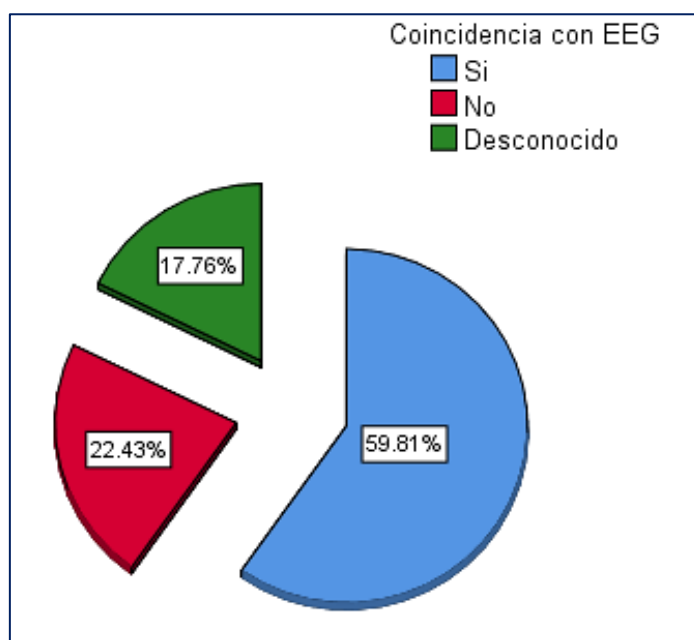
*Gráfico 19: Localización de las lesiones características de DCF (Lateralidad).*



**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

Gráfico 20: Concordancia de localización imagenológica de DCF y hallazgos EEG.

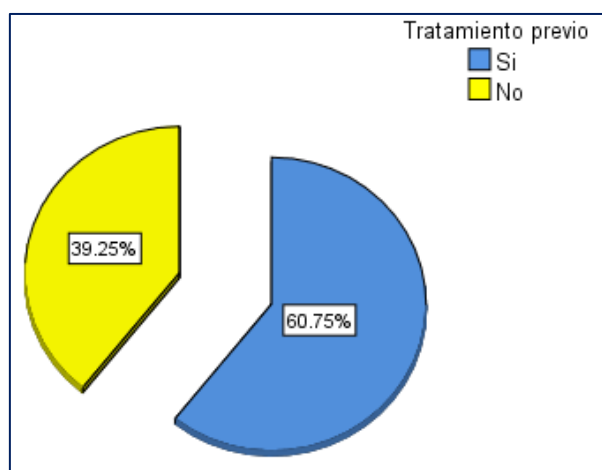


Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Torres, F. (2022)

En el gráfico 20, podemos observar que hasta en un 59.81% (n=64) de los casos, la localización de la displasia cortical focal coincide con el área en donde se evidencian los hallazgos patológicos en el EEG. En el 22.43% (n=24) de los casos, no tenemos dicha concordancia y en el 17.75% de los casos se desconoce si existe tal concordancia al no contar con EEG en todos los pacientes.

Gráfico 21: Pacientes con DCF recibiendo tratamiento previo al diagnóstico.



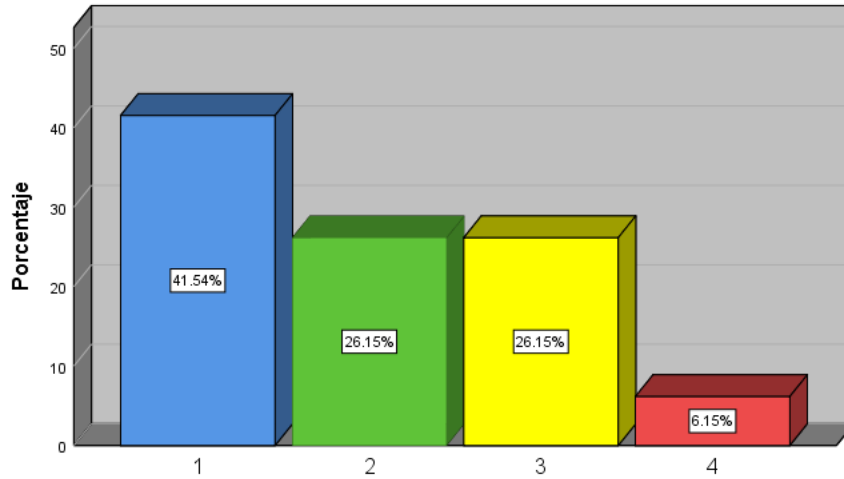
Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Torres, F. (2022)

De los 107 pacientes incluidos en este estudio, el 60.75% (n=65) ya contaban con tratamiento farmacológico para tratar cuadros sintomáticos previo al hallazgo de displasia

cortical focal (gráfico 21); en contrapartida, el 39.25% (n=42) no tenían antecedentes de haber recibido tratamiento.

Gráfico 22: Número de fármacos / paciente con DCF con tratamiento previo.

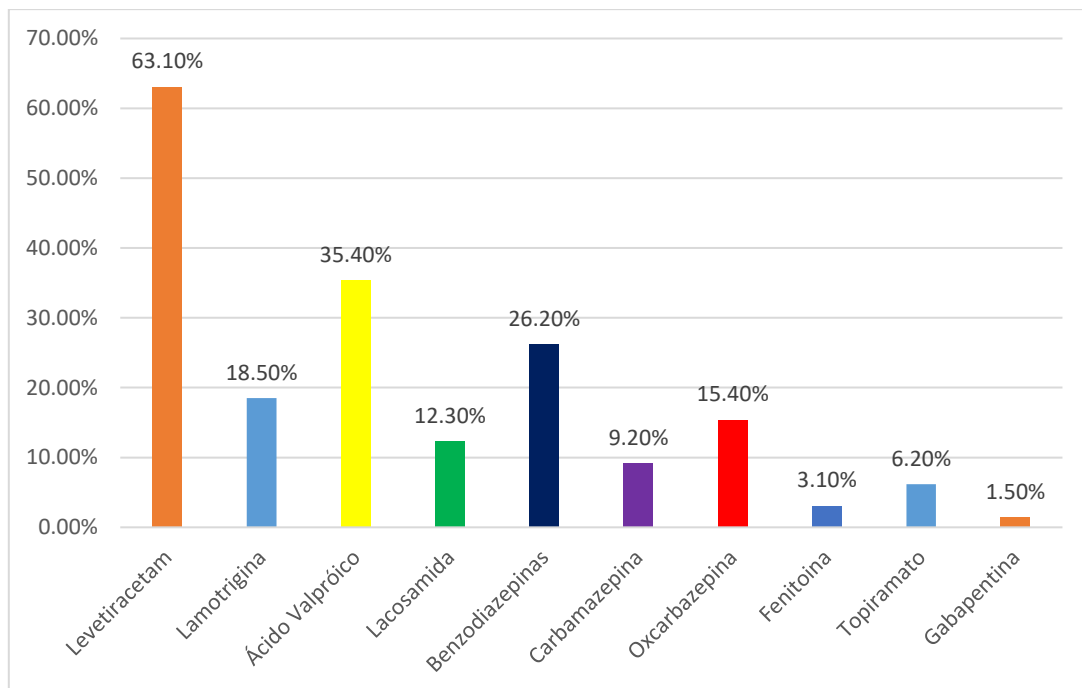


Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Torres, F. (2022)

En el gráfico 22 evidenciamos que de los 65 pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento previo, el 41.54% de ellos recibían un fármaco, el 26.15% 2 fármacos; igualmente, otro 26.15% recibían 3 fármacos y un 6.15% se encontraban en tratamiento con 4 fármacos.

Gráfico 23: Fármacos utilizados en el tratamiento previo de pacientes con DCF.

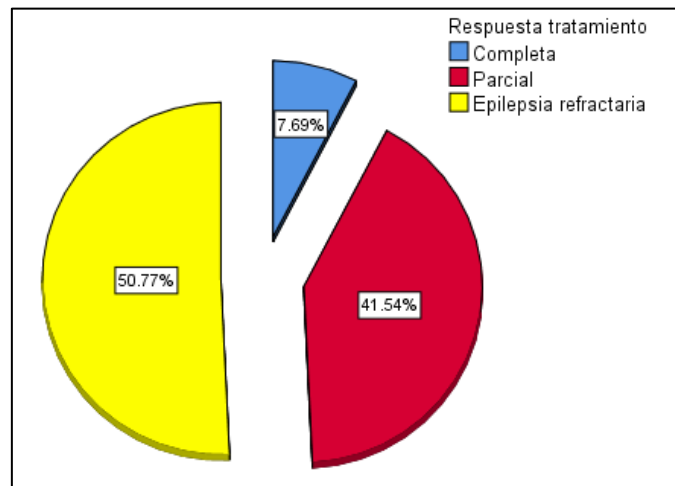


Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Torres, F. (2022)

En el gráfico 23 observamos la distribución de los distintos fármacos utilizados en los 65 pacientes con antecedentes de encontrarse recibiendo tratamiento previo. El levetiracetam fue el fármaco más utilizado, hasta el 63.1% de los pacientes se encontraban recibiendo; el ácido valproico fue el segundo medicamento más usado con un 35.4%, las benzodiazepinas aparecen en tercer lugar con el 26.20%. Los demás porcentajes pueden observarse detallados en el gráfico precedente.

Gráfico 24: Respuesta al tratamiento en pacientes sintomáticos con DCF.



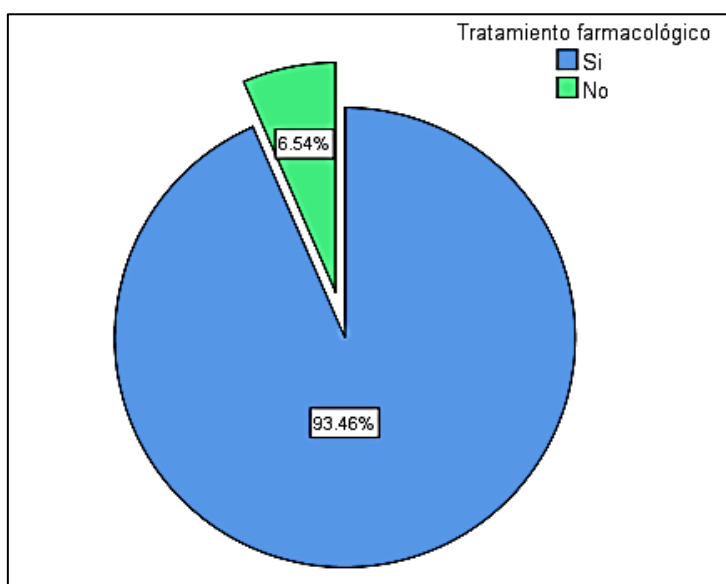
Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Torres, F. (2022)

En cuanto a la respuesta al tratamiento, observamos en el gráfico 24 que hasta el 50.77% de los pacientes previamente tratados presentaron epilepsia catalogada como refractaria al tratamiento. Únicamente, se observó una respuesta completa en un 7.69% de los casos.

Luego de realizado el diagnóstico de displasia cortical focal, de los 107 participantes en el estudio, el 93.46% (n=100) obtuvo tratamiento farmacológico. Únicamente, 6.54% de los pacientes no requirieron tratamiento farmacológico; tal como, queda evidenciado en el gráfico 25.

Gráfico 25: Pacientes con tratamiento farmacológico posterior a diagnóstico de DCF

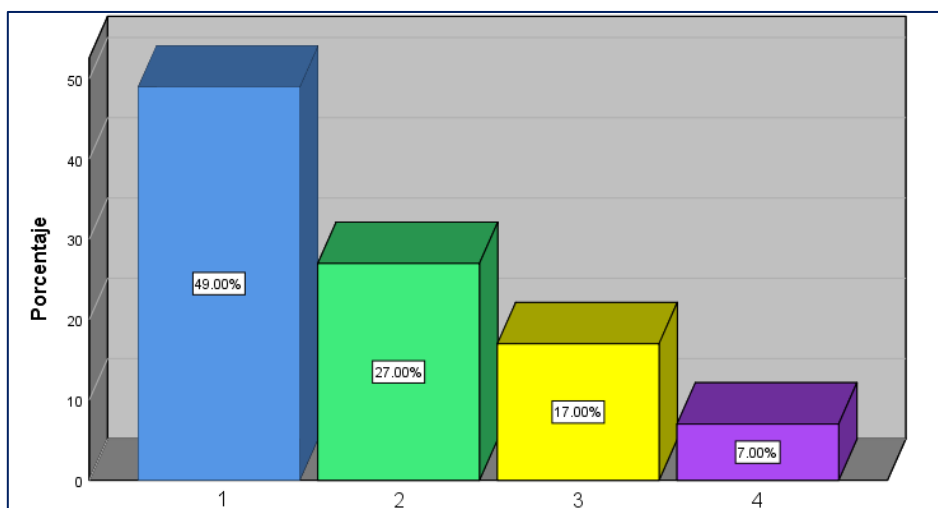


Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Torres, F. (2022)

De los 100 pacientes que recibieron tratamiento farmacológico luego del diagnóstico de displasia cortical focal; como observamos en el gráfico 26, el 49% de los pacientes recibieron un solo fármaco, el 27% requirieron 2 fármacos, un 17% de los pacientes necesitó 3 fármacos y el 7% de los casos hubo la necesidad de prescribir 4 fármacos.

Gráfico 26: Número de fármacos utilizados posterior al diagnóstico



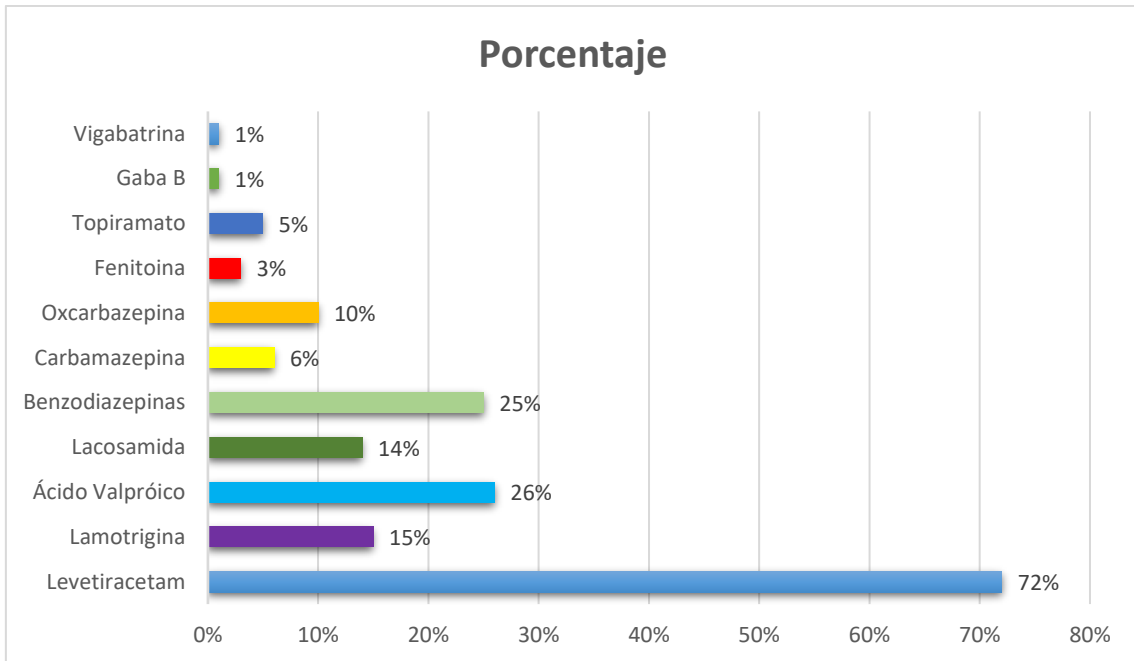
Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Torres, F. (2022)

Luego del diagnóstico de DCF, 100 de los 107 pacientes fueron prescritos con tratamiento farmacológico; observamos en el gráfico 27 que, el levetiracetam fue el fármaco más indicado, siendo utilizado en el tratamiento de hasta un 72% de los

pacientes, en segundo lugar, tenemos al ácido valproico con un 26% de los casos y en tercero a las benzodiazepinas en conjunto, siendo prescritas hasta en el 25% de los pacientes.

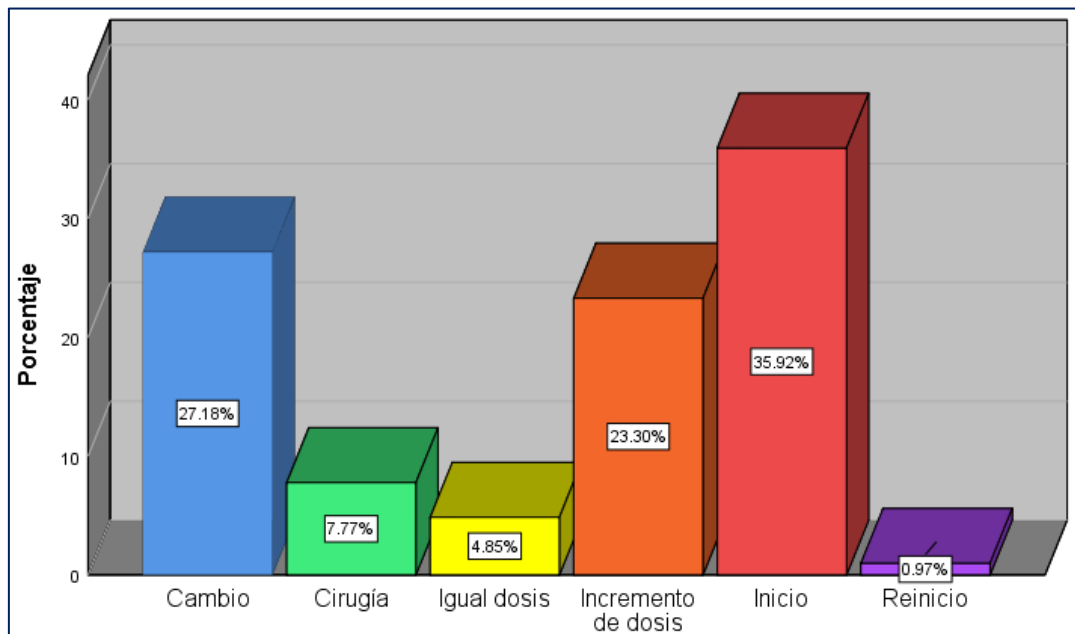
*Gráfico 27: Fármacos utilizados en DCF luego del diagnóstico.*



**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

*Gráfico 28: Modificaciones realizadas en el tratamiento de pacientes sintomáticos.*



**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En el gráfico 28 que precede, evidenciamos que en 103 (sintomáticos) de los 107 pacientes con displasia cortical focal, luego del diagnóstico, se realizaron modificaciones en su estatus de tratamiento; es así como, en un 35.92% de los casos se inició tratamiento en ausencia de antecedentes farmacológicos. En un 27.18% de los casos se realizó un cambio en el esquema terapéutico, en el 23.3% de los casos se indicó incremento en las dosis de los fármacos previamente prescritos. El 7.7% de los pacientes fue derivado a cirugía, en un 4.85% de los casos no se modificaron las dosis ni el esquema farmacológico y en el 0.97% de los casos se indicó reiniciar tratamiento farmacológico previamente suspendido.

## 4.2 Análisis bivariado

**Tabla 6:** Asociación entre epilepsia refractaria en DCF y sexo.

		Sexo		Total
		Masculino	Femenino	
Epilepsia refractaria	Si	20	13	33
	No	14	18	32
Total		34	31	65
<i>Chi-cuadrado de Pearson = 1.85</i>				<i>p=0.218</i>

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En la tabla 6 observamos que no existe asociación significativa entre el sexo de los pacientes con la presencia de epilepsia refractaria; se obtuvo un chi-cuadrado de 1.84 con valor de  $p=0.218$ , por lo cual no podemos rechazar la hipótesis nula.

**Tabla 7:** Asociación: epilepsia refractaria y antecedentes de convulsiones febriles

		Convulsiones febriles		Total
		Si	No	
Epilepsia refractaria	Si	5	28	33
	No	5	27	32
Total		10	55	65
<i>Chi-cuadrado de Pearson = 0.003</i>				<i>p=1.00</i>

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En el caso de la relación existente entre epilepsia refractaria y antecedentes convulsiones febriles, tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa como se observa en la tabla 7, ya que se obtuvo un chi-cuadrado de 0.003.

**Tabla 8:** Asociación: epilepsia refractaria en DCF y hallazgos imagenológicos.

Hallazgo imagenológico	Chi-cuadrado Pearson	p valor
Engrosamiento cortical	1.539	0.29
Blurring	1.749	0.303
Hiperintensidad subcortical	-	-
Hiperintensidad cortical	0.127	0.783
Transmanto	0.318	1.0
Alteración de la sulcación	0.001	1.0
Alteración del giro	0.184	1.0
Hipoplasia – Atrofia	0.12	1.0
Esclerosis temporal mesial	2.925	0.108
Gliosis	0.001	1.0

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En la tabla 8 podemos observar que no se ha logrado establecer asociación entre la presencia de epilepsia refractaria y los hallazgos imagenológico en pacientes con displasia cortical focal. Los valores para chi-cuadrado se detallan en la tabla, en ninguno de los casos se obtuvo un valor para  $p < 0.05$ .

**Tabla 9:** Asociación: epilepsia refractaria y tipo de displasia (ILAE)

		Tipo de displasia ILAE			Total
		Tipo I	Tipo II	Tipo III	
Epilepsia refractaria	Si	12	15	6	33
	No	13	8	11	32
Total		25	23	17	65
<i>Chi-cuadrado de Pearson = 3.626</i>					<i>p=0.163</i>

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

Observamos en las tablas 9 y 10, que no existe asociación entre la epilepsia refractaria y los diferentes tipos de displasia cortical de acuerdo con las clasificaciones de la ILAE y de Palmini; se obtuvo un valor de chi-cuadrado de 3.626 y 2.973, con valores para  $p$  de  $p=0.163$  y  $p=0.120$  respectivamente.

**Tabla 10:** Asociación: epilepsia refractaria y tipo de displasia (Palmiini)

		Tipo de displasia cortical Palmiini		Total
		Tipo I - No Taylor	Tipo II - Taylor	
Epilepsia refractaria	Si	18	15	33
	No	24	8	32
Total		42	23	65
<i>Chi-cuadrado de Pearson = 2.973</i>				<i>p=0.120</i>

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En la tabla a continuación (Tabla 11), se evidencia que, no se ha logrado establecer asociación estadísticamente significativa entre la localización de la displasia cortical focal y la epilepsia refractaria en pacientes con DCF, obtuvimos un valor de chi-cuadrado de 4.033 de acuerdo con la localización anatómica, 0.393 si simplificamos la localización a temporal y extra-temporal; finalmente, 1.360 para la lateralidad. En todos los casos se obtuvo un valor para  $p > 0.05$ .

**Tabla 11:** Asociación: epilepsia refractaria y localización anatómica de DCF.

Localización DCF	Chi-cuadrado Pearson	p valor
Localización anatómica	4.033	0.776
Localización (Temporal vs extra-temporal)	0.393	0.622
Lateralidad	1.360	0.507

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

**Tabla 12:** Asociación entre epilepsia refractaria y tipo de inicio de crisis

		Epilepsia refractaria		
		Si	No	Total
Tipo inicio de crisis	Motor	24	28	52
	No motor	9	4	13
Total		33	32	65

*Chi-cuadrado de Pearson = 2.973* p=0.12

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el tipo de crisis de acuerdo con su inicio y la epilepsia refractaria en pacientes con displasia cortical focal (Tabla 12), el valor de chi-cuadrado fue de 2.973, con un valor para  $p=0.12$ .

**Tabla 13:** Asociación entre convulsiones febriles y Tipo de displasia (ILAE)

		Tipo de displasia ILAE			Total
		Tipo I	Tipo II	Tipo III	
Convulsiones febriles	Si	7	8	1	16
	No	32	31	28	91
Total		39	39	29	107

*Chi-cuadrado de Pearson = 4.241* p=0.12

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

**Tabla 14:** Asociación entre convulsiones febriles y Tipo de displasia (Palmini)

		Tipo de displasia cortical Palmini		Total
		Tipo I - No Taylor	Tipo II - Taylor	
Convulsiones febriles	Si	8	8	16
	No	60	31	91
Total		68	39	107

*Chi-cuadrado de Pearson = 1.492* p=0.265

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En las tablas 13 y 14 podemos ver que no se identificó asociación entre las variables convulsiones febriles y tipo de displasia cortical de acuerdo con la clasificación simplificada de la ILAE y con la clasificación de Palmiini, respectivamente. Se obtuvieron valores de chi cuadrado de 4.241 y 1.492 y valores para p de 0.12 y 0.256 en cada caso.

En la tabla 15 a continuación, se puede evidenciar que no se identificó asociación estadística entre la localización anatómica de la displasia cortical con el antecedente de convulsiones febriles, el valor de chi-cuadrado fue de 1.409 y  $p=0.284$

**Tabla 15:** Asociación entre convulsiones febriles y localización anatómica DCF.

		Localización DCF		
		Temporal	Extratemporal	Total
Convulsiones febriles	Si	11	5	16
	No	48	43	91
Total		59	48	107
<i>Chi-cuadrado de Pearson = 1.409</i>				$p=0.284$

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

Analizando la relación entre el sexo y el tipo de displasia cortical de acuerdo con la clasificación de la ILAE y la clasificación de Palmiini (Tablas 16 y 17), no pudimos identificar asociación significativa, se obtuvo un chi-cuadrado de 1.788 y 1.777, con un valor para p de 0.409 y 0.229, respectivamente.

**Tabla 16:** Asociación: sexo y tipo de displasia cortical (ILAE)

		Tipo de displasia ILAE			Total
		Tipo I	Tipo II	Tipo III	
Sexo	Masculino	18	23	13	54
	Femenino	21	16	16	53
Total		39	39	29	107
<i>Chi-cuadrado de Pearson = 1.788</i>				$p=0.409$	

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

**Tabla 17:** Asociación entre sexo y tipo de displasia cortical (Palmiini)

		Tipo de displasia cortical Palmiini		Total
		Tipo I - No Taylor	Tipo II - Taylor	
Sexo	Masculino	31	23	54
	Femenino	37	16	53
Total		68	39	107
<i>Chi-cuadrado de Pearson = 1.777</i>				$p=0.229$

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En las tablas 18 y 19 a continuación, queda en evidencia que no se ha logrado establecer asociación estadística entre las variables de tipo de crisis con tipo de displasia cortical según las clasificaciones de la ILAE y de Palmi. Se obtuvieron valores de chi-cuadrado de 6.061 en ambos casos y un valor para p de 0.195 y 0.312, respectivamente.

*Tabla 18: Asociación: tipo de crisis con tipo de displasia cortical (ILAE)*

		Tipo de displasia ILAE			Total
		Tipo I	Tipo II	Tipo III	
Tipo ILAE 2017	Generalizada	9	13	8	30
	Focal	25	25	20	70
	Desconocida	3	0	0	3
<b>Total</b>		<b>37</b>	<b>38</b>	<b>28</b>	<b>103</b>

*Chi-cuadrado de Pearson = 6.061*

*p=0.195*

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

*Tabla 19: Asociación entre tipo de crisis con tipo de displasia cortical (Palmi)*

		Tipo de displasia cortical Palmi		Total
		Tipo I - No Taylor	Tipo II - Taylor	
Tipo ILAE 2017	Generalizada	17	13	30
	Focal	45	25	70
	Desconocida	3	0	3
<b>Total</b>		<b>65</b>	<b>38</b>	<b>103</b>

*Chi-cuadrado de Pearson = 6.061*

*p=0.312*

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

Al analizar la presencia de deterioro cognitivo en paciente con DCF y epilepsia refractaria (Tabla 20), se evidenció que existe asociación estadísticamente significativa; obtuvimos un chi-cuadrado de 6.073 y un valor para  $p=0.03$ , el cual es  $<0.05$  por lo que aceptamos la hipótesis alternativa.

*Tabla 20: Asociación entre deterioro cognitivo con epilepsia refractaria.*

		Epilepsia refractaria		Total
		Si	No	
Deterioro cognitivo	Si	8	1	9
	No	25	31	56
<b>Total</b>		<b>33</b>	<b>32</b>	<b>65</b>

*Chi-cuadrado de Pearson = 6.073*

*p=0.03*

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

Analizando la asociación entre deterioro cognitivo en paciente con DCF y el tipo de displasia de acuerdo con las clasificaciones de la ILAE y Palmiini (Tablas 21 y 22), se evidenció que no existe asociación significativa; en este caso los valores de chi-cuadrado fueron de 2.805 y 0.765, con un valor para  $p=0.246$  y  $p=0.530$ , respectivamente.

*Tabla 21: Asociación entre deterioro cognitivo con tipo de displasia (ILAE)*

		Tipo de displasia ILAE			Total
		Tipo I	Tipo II	Tipo III	
Deterioro cognitivo	Si	7	3	2	12
	No	32	36	27	95
Total		39	39	29	107
<i>Chi-cuadrado de Pearson = 2.805</i>					<i>p=0.246</i>

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

*Tabla 22: Asociación: deterioro cognitivo con tipo de displasia (Palmiini)*

		Tipo de displasia cortical Palmiini		Total
		Tipo I - No Taylor	Tipo II - Taylor	
Deterioro cognitivo	Si	9	3	12
	No	59	36	95
Total		68	39	107
<i>Chi-cuadrado de Pearson = 0.765</i>				<i>p=0.530</i>

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En este estudio no se identificó asociación entre el deterioro cognitivo evidenciado en pacientes con displasia cortical focal y el sexo (Tabla 23), el valor obtenido de chi-cuadrado fue de 0.3345 y  $p=0.787$ .

*Tabla 23: Asociación entre deterioro cognitivo con sexo de los pacientes.*

		Sexo		Total
		Masculino	Femenino	
Deterioro cognitivo	Si	7	5	12
	No	47	48	95
Total		54	53	107
<i>Chi-cuadrado de Pearson = 0.3345</i>				<i>p=0.787</i>

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

**Tabla 24:** Resumen asociación: trastorno psiquiátrico y sexo, refractariedad y localización.

Característica / Variable	Chi-cuadrado Pearson	p valor
Sexo	0.582	0.489
Epilepsia refractaria	2.052	0.197
Tipo de displasia ILAE	2.141	0.343
Tipo de displasia Palmini	0.685	0.459
Localización	1.088	0.463
Lateralidad	1.124	0.570

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En cuanto a la asociación entre la variable trastorno psiquiátrico y sexo, epilepsia refractaria, tipo de displasia y localización; no se logró establecer asociación entre las mismas, tal como consta en la tabla 24, se listan los valores para chi-cuadrado. En todos los casos el valor para p fue  $>0.05$ .

En la tabla 25 a continuación, medimos la fuerza de asociación entre el deterioro cognitivo y la presencia de epilepsia refractaria en displasia cortical focal. Podemos interpretar que el riesgo de padecer deterioro cognitivo en displasia cortical focal es 1.991 veces mayor en aquellos pacientes que tienen epilepsia refractaria en comparación a los que no presentan esta característica.

**Tabla 25:** Fuerza de asociación entre deterioro cognitivo y epilepsia refractaria.

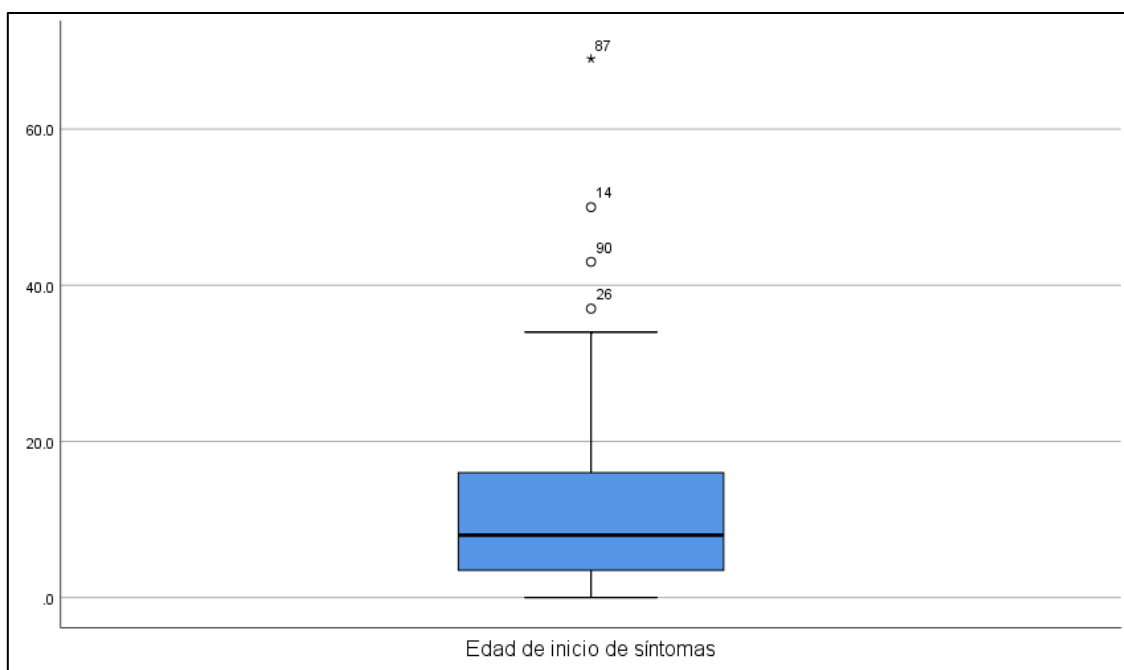
Factor asociado con deterioro cognitivo	Chi-cuadrado	RR	IC 95%
Epilepsia Refractaria	6.073	<b>1.991</b>	1.373 – 2.888

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En el gráfico 29, observamos la disposición en el diagrama de cajas de la variable edad de inicio de síntomas. Destaca la presencia de 4 “outliers” o valores extremos evidenciados en la muestra, los mismo que corresponden a los casos 14, 26, 87 y 90. Para el análisis posterior de asociaciones se ha decidido excluir a estos 4 casos.

**Gráfico 29:** Diagrama de cajas de la variable edad de inicio de síntomas.



**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En la tabla 26 observamos que no se encuentra asociación entre la variable sexo y edad de inicio de los síntomas, la diferencia de medias no es significativa, en caso de asumir o no asumir la igualdad de varianzas. En ambos casos obtuvimos un p valor >0.05.

**Tabla 26:** Asociación de edad de inicio de síntomas con sexo

	Sexo	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Edad de inicio de síntomas	Masculino	51	9.404	7.9749	1.1167
	Femenino	48	10.365	8.6993	1.2556
f=0.455, p=0.502					
Igualdad de varianzas asumida					p=0.568
Igualdad de varianzas no asumida					p=0.569

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

Si analizamos la relación existente entre las variables edad de inicio de síntomas y antecedente de convulsiones febriles, como podemos observar en la tabla 27, existe una diferencia significativa de medias, por lo que rechazamos la hipótesis nula y asumimos que ambas variables están asociadas. En aquellos pacientes con antecedentes de convulsiones febriles, se observó un inicio más temprano de los síntomas (4.71 años vs 10.7 años) con p=0.000 con IC 95%.

**Tabla 27:** Asociación: edad de inicio de síntomas y convulsiones febriles

	Convulsiones febriles	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Edad de inicio de síntomas	Si	15	4.713	4.1650	1.0754
	No	84	10.790	8.5354	.9313
f=12.262 p=0.001	Igualdad de varianzas asumida				p=0.008
	Igualdad de varianzas no asumida				p=0.000

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

En la tabla 28 evidenciamos que existe una diferencia significativa de medias ( $p=0.001$ ) entre el inicio de los síntomas en pacientes con deterioro cognitivo, en los cuales, el inicio de los síntomas fue a los 4.5 años vs los pacientes sin deterioro cognitivo, cuyos inician a los 10.5 años.

**Tabla 28:** Asociación: edad de inicio de síntomas y deterioro cognitivo

	Deterioro cognitivo	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Edad de inicio de síntomas	Si	12	4.583	4.7950	1.3842
	No	87	10.599	8.4394	.9048
f=7.305, p=0.008	Igualdad de varianzas asumida				p=0.018
	Igualdad de varianzas no asumida				p=0.001

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

**Tabla 29:** Asociación: edad de inicio de síntomas y trastorno psiquiátrico

	Trastorno psiquiatrico	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Edad de inicio de síntomas	Si	8	16.000	5.9761	2.1129
	No	91	9.331	8.2883	.8688
f=2.058, p=0.155	Igualdad de varianzas asumida				p=0.029
	Igualdad de varianzas no asumida				p=0.016

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

Observamos una asociación entre las variables trastorno psiquiátrico y edad de inicio de los síntomas. Aquellos pacientes con trastorno psiquiátrico tuvieron un inicio más tardío de sus síntomas con una media de 16 años vs 9.31 años en pacientes sin trastorno psiquiátrico. Como vemos en la tabla 29 esta diferencia es significativa ( $p=0.029$ ).

En la tabla 30 podemos ver que no se encontró una diferencia de medias significativa en la edad de inicio de síntomas respecto a la localización de la DCF. Por lo tanto, asumimos la independencia de las variables ( $p=0.614$ )

**Tabla 30:** Asociación: edad de inicio de síntomas y localización de DCF.

	Localización DCF	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Edad de inicio de síntomas	Temporal	56	10.241	8.2462	1.1019
	Extratemporal	43	9.386	8.4542	1.2893
f=0.203, p=0.653					
Igualdad de varianzas asumida					p=0.614
Igualdad de varianzas no asumida					p=0.615

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

**Tabla 31:** Asociación: edad de inicio de los síntomas y epilepsia refractaria.

	Epilepsia refractaria	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Edad de inicio de síntomas	Si	33	8.861	8.2462	1.5837
	No	31	11.653	8.4542	1.4713
f=0.069, p=0.794					
Igualdad de varianzas asumida					p=0.206
Igualdad de varianzas no asumida					p=0.204

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

Respecto a la asociación entre las variables de edad de inicio de síntomas y epilepsia refractaria, que de manifiesto en la tabla 31, que no existen diferencias significativas en las medias muestrales ( $p=0.206$ ) por lo tanto, asumimos su independencia.

**Tabla 32:** Asociación: edad de inicio de síntomas y Clasificación de DCF (ILAE) ANOVA.

ANOVA					
Edad de inicio de síntomas	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	526.367	2	263.184	4.053	.020
Within Groups	6233.302	96	64.930		
Total	6759.669	98			

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

Para conocer la asociación entre las variables “edad de inicio de los síntomas” y “Clasificación de DCF según la ILAE”, realizamos un análisis de la varianza (ANOVA), el cual no indica que existe una diferencia significativa en las medias de los grupos ( $p=0.020$ ); por lo tanto, debimos realizar un análisis post hoc con el test de Scheffe ya que se comprobó la homogeneidad de las varianzas (Tabla 33). El test de Scheffe (Tabla 34) demostró que existe una diferencia significativa de medias en los pacientes con displasia cortical tipo III, con un valor de  $p=0.041$  y  $0.049$  con el Tipo I y II

respectivamente. Observamos en la Tabla 35, que los pacientes de tipo III presentaron un debut más tardío de los síntomas respecto a los tipos I y II (13.73 vs 8.39 y 8.59)

**Tabla 33:** Test de homogeneidad de varianzas

		Estadístico			Sig.
		de Levene	gl1	gl2	
Edad de inicio de síntomas	Se basa en la media	1.033	2	96	.360
	Se basa en la mediana	.999	2	96	.372
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	.999	2	93.740	.372
	Se basa en la media recortada	1.264	2	96	.287

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

**Tabla 34:** Análisis post hoc (Scheffe): edad de inicio de síntomas y clasificación DCF.

Variable dependiente: Edad de inicio de síntomas							
	(I) Tipo de displasia ILAE	(J) Tipo de displasia ILAE	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Scheffe	Tipo I	Tipo II	-.1974	1.8864	.995	-4.888	4.493
		Tipo III	-5.3363*	2.0739	.041	-10.493	-.180
	Tipo II	Tipo I	.1974	1.8864	.995	-4.493	4.888
		Tipo III	-5.1389*	2.0621	.049	-10.266	-.012
	Tipo III	Tipo I	5.3363*	2.0739	.041	.180	10.493
		Tipo II	5.1389*	2.0621	.049	.012	10.266

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

**Tabla 35:** Medias homogeneizadas: edad de inicio de síntomas y clasificación DCF

Subset for alpha = 0.05				
	Tipo de displasia ILAE	N	1	2
Scheffe	Tipo I	36	8.394	
	Tipo II	37	8.592	
	Tipo III	26		13.731

**Fuente:** Formulario de recolección de datos

**Elaborado por:** Torres, F. (2022)

## CAPÍTULO V

### 5. DISCUSIÓN

Para el presente estudio se incluyeron 107 pacientes con diagnóstico de displasia cortical focal, en el periodo de enero 2010 a diciembre de 2021, se han encontrado pocos estudios en la revisión bibliográfica de similares características para realizar contrastes. La mayoría de estudio se desarrollaron el Europa y Norteamérica, no se logró encontrar estudios similares en población parecida a la de nuestro estudio.

La edad media de los participantes fue de 16.85 años, con una distribución prácticamente igual para hombres y mujeres. Lo cual sigue la línea de lo descrito en la bibliografía. Por ejemplo, en la revisión de 120 pacientes realizada por *Fauser y colaboradores* en 2006, hasta el 92.5% de los pacientes debutaron con sintomatología antes de los 16 años; lo cual, explica la edad media encontrada en nuestro trabajo (Fauser et al., 2006).

En nuestro estudio, hasta el 14.95% de los pacientes con displasia cortical focal, presentaron antecedentes de convulsiones febriles. Hallazgos similares a los descritos en otros estudios; por ejemplo, en el estudio de Gaitanis y Donahue, se describe que los pacientes con DCF ocasionalmente debutan con episodios convulsivos en la infancia temprana asociados con episodios febriles (Gaitanis & Donahue, 2013).

En el presente estudio, identificamos que aquellos pacientes con antecedentes de convulsiones febriles presentaron un debut más temprano de epilepsia en comparación con aquellos pacientes que no manifestaron dicho antecedente (4.71 vs 10.7 años). No encontramos relación entre convulsiones febriles y un subtipo específico de DCF, ni con una localización determinada de las lesiones.

El 86.92% de los pacientes en esta investigación no presentaron comorbilidades asociadas. El hipotiroidismo y la migraña fueron las patologías más frecuentemente encontradas. El bajo porcentaje de comorbilidades podría ser reflejo de la edad media de los participantes, con una población joven principalmente.

Se ha descrito ampliamente en la literatura que la displasia cortical focal puede cursar en forma asintomática. Como describen D'Gama y Walsh, no se conoce con precisión el porcentaje de pacientes asintomáticos; ya que, la mayoría de los estudios provienen de reportes de casos o reportes quirúrgicos en pacientes con epilepsia

refractaria. En nuestro estudio, el 3.74% de los casos de DCF fueron asintomáticos, descubiertos como hallazgo incidental o en imágenes indicadas por otras causas. (D’Gama & Walsh, 2020). Sin embargo, Feng y Khandelwal reportaron que hasta el 29% de los pacientes con hallazgos imagenológicos con DCF fueron asintomáticos (Feng et al., 2020; Khandelwal et al., 2021).

En relación con las características clínicas de las crisis convulsivas, encontramos que el 67.96% de las crisis tuvieron un inicio focal, principalmente motoras (83.5%). Se observó un predominio de crisis focales motoras con posterior generalización a tónico clónicas (previamente conocidas como crisis parciales complejas). Los datos de nuestro estudio coinciden con lo descrito por otros autores como es el caso de Gaitanis y Donahue o más recientemente por Najm, quienes describen a las crisis como usualmente de inicio parcial simple o parcial (focal) con generalización secundaria como la forma más habitual de presentación de la displasia cortical focal (Gaitanis & Donahue, 2013; Najm et al., 2018).

El 11.21% de los pacientes con displasia cortical focal, presentaron algún grado de alteración del desarrollo o déficit neurocognitivo. Por contrapartida, en el estudio publicado por Wong y Kisiel, reportan una prevalencia de hasta 79% de los pacientes con déficit neurocognitivo; sin embargo, las características muestrales difieren significativamente, en su estudio se incluyen pacientes con epilepsia refractaria sometidos a cirugía por DCF, lo cual explica las diferencias encontradas (Wong-Kisiel et al., 2018).

Crino describió que, independientemente de los síntomas convulsivos, DCF puede manifestarse como alteraciones de comportamiento o con síntomas neuro-psiquiátricos. En nuestro estudio, el 7.48% de los pacientes presentaron algún trastorno neuro-psiquiátrico (Crino, 2015).

De acuerdo con lo publicado por Kwon, la edad de inicio de las convulsiones afecta en mayor medida las características psiquiátricas. La comorbilidad psiquiátrica es más común en pacientes con lesiones posteriores y epilepsia de inicio temprano (Kwon et al., 2016). Sin embargo, hay que tener en cuenta otros factores que pueden incidir sobre las manifestaciones psiquiátricas, como los efectos adversos de los fármacos, deterioro cognitivo, limitación funcional y social. En nuestro estudio, se observó que la presencia de trastornos psiquiátricos fue más común en pacientes con inicio más tardío de los síntomas (16.0 años)

En la literatura médica se describe que existe un importante porcentaje de pacientes con displasia cortical focal que han sido diagnosticados de “epilepsia criptogénica” debido principalmente a la falta de estudios de imagen de calidad suficiente y a que las lesiones de DCF no siempre son visibles en estudios de imagen. Es así como, en nuestra investigación, encontramos que hasta el 61.68% de los pacientes finalmente diagnosticados con DCF, previamente habían sido diagnosticado de epilepsia criptogénica. (Bast et al., 2006)

La edad de inicio de síntomas en los pacientes participantes en nuestra investigación fue de media 11.069 años con una mediana de 8 años. Según lo descrito por Maynard, hasta el 60% de los pacientes con DCF desarrollan síntomas antes de los 5 años, el 90% antes de los 16 años y solo el 10% debutan con síntomas en la adultez (Maynard et al., 2017). En otro estudio, Fauser y colaboradores, identificaron una edad promedio de debut de la epilepsia de 6.3 años; sin embargo, en su estudio solo se incluyeron pacientes con epilepsia refractaria, lo cual podría explicar las diferencias encontradas (Fauser et al., 2015).

En relación con los hallazgos predominantes en estudios de imagen, la bibliografía internacional reporta que el hallazgo más frecuente es el blurring o borramiento de la unión gris-blanca (Palmini & Holthausen, 2013). Sin embargo, Urbach, en un estudio más reciente reporta que el hallazgo más frecuente es el engrosamiento cortical, presente en el 60–91% de las RMN estudiadas (Urbach et al., 2021).

El hallazgo más frecuente en nuestra muestra fue la hipoplasia / atrofia focal, seguido por el engrosamiento cortical y la hiperintensidad cortical (48.6%-29% y 21.5%, respectivamente). Los estudios de neuroimagen mostraron anomalías en la resonancia magnética en pacientes con DCF, pero la mayoría de los informes son de pacientes con DCF tipo II, solo unos pocos informes se centraron en DCF tipo I.

En lo relativo a clasificación, existe discrepancias entre los diferentes artículos consultados; debido a que, los sistemas de clasificación han sufrido cambios y actualizaciones recientes. Si nos basamos en el último sistema de clasificación de la ILAE del 2018, en nuestro estudio encontramos que el 36.45% de los pacientes se encontraban dentro del tipo I, el 37.38% en el tipo II (33.64% tipo IIa y 3.74% tipo IIb) y 26.17% tipo III (16.82% IIIa, 0.93% Tipo IIIb, 1.87% IIIc y 6.54% IIId)

Respecto a la localización habitual de las DCF, los resultados son contradictorios y dependen fundamentalmente de las características muestrales; sin embargo, tal como describe Tahta, y Maynard, la mayoría de los hallazgos se localizan a nivel de lóbulos temporal y frontal. En nuestro caso, el 46.73% de los casos se localizaron a nivel temporal y el 26.17% a nivel frontal, observamos un predominio izquierdo de las lesiones (Maynard et al., 2017; Tahta & Turgut, 2020).

El 59.81% de los pacientes mostraron concordancia entre la localización del foco epileptogénico identificado por EEG de superficie y la localización anatómica de DCF. Lo cual difiere de lo descrito por otros autores como Gaitanis y más recientemente D’Gama, quienes encontraron una correlación cercana al 80% con el EEG de superficie. Sin embargo, en nuestro estudio, en el 17.76% de los casos no se pudieron obtener los resultados del EEG por lo que el porcentaje real de concordancia es incierto (D’Gama & Walsh, 2020; Gaitanis & Donahue, 2013).

Respecto al tratamiento de los pacientes diagnosticados previamente como epilepsia criptogénica, observamos que el 41.5% se encontraba recibiendo con tratamiento farmacológico con un solo fármaco; mientras que, 6.14% de los pacientes requirieron hasta 4 fármacos. El fármaco más utilizado fue levetiracetam, ya que hasta el 63% de los pacientes lo recibían. Como describe la bibliografía, no existe un esquema terapéutico que haya demostrado mayor eficacia para el control de las crisis en pacientes con DCF, en tratamiento se basa en la semiología de las crisis, probables interacciones y efectos adversos de los medicamentos (Pascual-Castroviejo et al., 2012; Tahta & Turgut, 2020).

La tasa de epilepsia médicamente refractaria sigue sin estar clara porque los estudios quirúrgicos informan solo sobre pacientes en los que fracasó el tratamiento médico y, por lo tanto, fueron evaluados para cirugía (Guerrini et al., 2015). Un estudio reciente de casi 100 pacientes con DCF positivo en RMN encontró que el 46% de los pacientes con DCF y epilepsia desarrollaron epilepsia intratable (Maynard et al., 2017). Datos compatibles con lo identificado en nuestro estudio, en el cual, la tasa de epilepsia refractaria alcanzó el 50.77%.

Maynard describió que los pacientes con epilepsia resistente a los medicamentos tienen una edad de inicio de las convulsiones significativamente más temprana que los pacientes con epilepsia sensible a los medicamentos, y que cada año adicional en términos de edad de inicio de las convulsiones aumentó las probabilidades de epilepsia sensible a

los medicamentos en aproximadamente un 22 % (Maynard et al., 2017). En nuestro estudio, se observó que los pacientes con epilepsia refractaria presentaron un inicio de convulsiones más temprano que los pacientes con epilepsia fármaco-sensible; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Posterior al diagnóstico de displasia cortical focal, de los 107 pacientes, 100 recibieron tratamiento farmacológico. El 49% requirió un fármaco y el 7% hasta 4 fármacos. El medicamento más utilizado continuó siendo el levetiracetam con hasta el 72% de los pacientes bajo este esquema. 4 pacientes asintomáticos no requirieron tratamiento farmacológico y otros 3 pacientes que habían sido sometidos a cirugía no continuaron con fármacos.

La literatura describe que, debido a las elevadas tasas de epilepsia refractaria, el tratamiento indicado es la resección quirúrgica de la región con DCF. En nuestro estudio, el 7.7% de los pacientes fue intervenido quirúrgicamente (n=8), de los cuales 3 pacientes tuvieron resolución total de las crisis luego de la cirugía y no requirieron continuar con tratamiento farmacológico. Estos datos no son comparables con estudios internacionales, dado que nuestra realidad sanitaria es diferente, el acceso a procedimientos quirúrgicos es más limitado (Gurkan et al., 2022).

En el presente estudio identificamos que existe una asociación entre epilepsia refractaria y deterioro cognitivo. Los pacientes con epilepsia refractaria tienen 1.99 veces más riesgo de presentar deterioro cognitivo. Otro factor asociado con el deterioro neurocognitivo fue la edad de inicio de la sintomatología; es así que, aquellos pacientes que mostraron deterioro cognitivo tuvieron un inicio precoz de los síntomas (4.53 años) en comparación con los pacientes sin déficit (10.59 años). No se encontró mayor predisposición para trastornos cognitivos en algún subtipo de DCF en particular, ni en una localización anatómica específica como si está descrito por otros autores.

Kwon describió que el tamaño de la lesión, localización de la lesión, tipo de convulsión, aparición y la persistencia de las convulsiones, y el tipo de DCF afectan la gravedad del retraso neurocognitivo. Lesiones más grandes, tipo DCF (la probabilidad de retraso neurocognitivo es menor en el tipo II que en el tipo I), región temporal u occipital, inicio temprano y persistencia más prolongada de las convulsiones causan los retrasos más graves en desarrollo neurocognitivo (Kwon et al., 2016).

Widdess-Walsh y colaboradores observaron tasas más altas de deterioro cognitivo en DCF tipo II versus DCF tipo I. El deterioro cognitivo también es más común en pacientes con un inicio temprano de la epilepsia (Widdess-Walsh et al., 2005). Krsek y sus colegas no encontraron diferencias en las pruebas neuropsicológicas entre los subtipos de DCF, al igual que lo observado en nuestro estudio (Krsek et al., 2013). Gaitanis y colaboradores informaron que el inicio más temprano de las convulsiones se asoció con discapacidad intelectual (Gaitanis & Donahue, 2013).

En esta investigación no se ha encontrado una correlación consistente entre la edad de inicio de la epilepsia y la ubicación de la DCF, datos similares a los descritos por Fauser (Fauser et al., 2015). Sin embargo, Widdess-Walsh plantearon un argumento opuesto, afirmando que la localización posterior de la DFC se asociaba con un inicio más temprano de las convulsiones (Widdess-Walsh et al., 2005).

En nuestro estudio encontramos diferencias significativas en la edad de inicio de los síntomas y los diferentes subtipos de DCF. Los pacientes con DCF I presentaron un inicio más temprano y los pacientes con DCF III un inicio más tardío de los síntomas (8.3 vs 13.7 años). Palmini describió que en comparación con los pacientes con DCF I, los pacientes con DCF II suelen ser más jóvenes al inicio de las convulsiones, tienen una mayor frecuencia de convulsiones y son más jóvenes en el momento de la cirugía de epilepsia. (Palmiini & Holthausen, 2013).

Recientemente, Isler y colaboradores encontraron de manera similar que los pacientes con DCF II eran más jóvenes al inicio de la epilepsia y al momento de la cirugía de epilepsia en comparación con los pacientes con DCF I (Isler et al., 2017). En el estudio de Mühlebner se observó un período más corto de epilepsia, convulsiones febriles previas y cirugía de epilepsia a una edad más temprana en niños con DCF tipo IIIa (Mühlebner et al., 2016). Dichos estudios no son comparables directamente con los resultados obtenidos en esta investigación, debido a que se comparan grupos específicos entre sí y selección muestral se basa en pacientes quirúrgicos.

## CAPÍTULO VI

### 6.1 CONCLUSIONES

- La edad media de los participantes en el estudio fue de 16.85 años con una desviación estándar de  $\pm 13.58$ . Con una distribución sexo-genérica de 50.47% masculinos y 49.53% femeninos.
- El 14.95% de los pacientes tuvieron antecedentes de convulsiones febriles. El 13.08% de los pacientes con displasia cortical presentaron comorbilidades. El 11.21% de los casos manifestaron deterioro neurocognitivo y el 7.48% de pacientes tenían trastorno psiquiátrico.
- El 3.74% del total de pacientes con displasia cortical focal fueron asintomáticos al momento de su inclusión en el estudio. De los 96.25% de pacientes sintomáticos, el 67.96% presentaron crisis de inicio focal y el 29.13% de inicio generalizado. El 83.5% de las crisis fueron de tipo motor. De acuerdo con las características clínicas mostradas, el tipo más habitual de crisis fueron las de tipo focal con generalización a tónico-clónico.
- El 61.68% de los pacientes con DCF tenían un diagnóstico previo de epilepsia criptogénica. La edad media de inicio de los síntomas fue de 11.069 años.
- Los hallazgos imagenológicos compatibles con DCF más frecuentes fueron: hipoplasia / atrofia focal con 48.6%, engrosamiento cortical con 29% e hiperintensidad cortical con 21.5% de los casos.
- De acuerdo con la clasificación de DCF de la ILAE, obtuvimos que el 36.45% de los pacientes se clasificaron como DCF tipo I, 37.38% Tipo II (33.64% IIa y 4.74% IIb) y 26.17% Tipo III (16.82% IIIa, 0.93% IIIb, 1.87% IIIc y 6.54% IIId).
- La localización del área de DCF más frecuente fue la temporal con 46.73% de los casos, frontal 26.17% y fronto-temporal 8.41%. El 57.94% de las lesiones se localizaron en el lado izquierdo y 39.25% en lado derecho.
- En el 51.81% de los pacientes se encontró correlación entre la localización imagenológica de DCF y el foco epileptogénico identificado por EEG. Un 22.43% no presentó correlación y en el 17.76% de los pacientes no se contó con un EEG para realizar la correlación.

- El fármaco más utilizado para el tratamiento de las crisis fue el levetiracetam con el 63.1 % de los casos de epilepsia criptogénica y 72% una vez realizado el diagnóstico de DCF. El 49% de los pacientes utilizaron un esquema con un solo fármaco.
- En el grupo de pacientes con diagnóstico previo de epilepsia criptogénica, posteriormente diagnosticados con DCF, hasta el 50.77% de los casos presentaron epilepsia refractaria o fármaco-resistente. El 7.77% del total de pacientes con DCF fue sometido a cirugía de epilepsia.
- Los pacientes con epilepsia refractaria tienen un riesgo 1.99 veces mayor de presentar deterioro cognitivo.
- Los pacientes con antecedentes de convulsiones febriles presentaron un inicio más temprano de epilepsia en comparación a los que no manifestaron este antecedente (4.713 vs 10.790 años).
- Los pacientes que iniciaron con síntomas más temprano tienen mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo (4.583 vs 10.599 años)
- Los pacientes con DCF tipo I presentaron un inicio de síntomas más temprano (8.394 años de media) y los de tipo III presentaron un debut más tardío (media de 13.731 años)

## **6.2 RECOMENDACIONES**

- Realizar estudios que permitan caracterizar a los pacientes de acuerdo a su grupo de edad; ya que, en la bibliografía se describen características particulares para pacientes pediátricos y adultos.
- Focalizar el análisis de las características clínicas de los pacientes de acuerdo con los subtipos de displasia cortical focal, para destacar las peculiaridades de cada grupo.
- Desarrollar estudios de tipo prospectivo, que nos permitan valorar la respuesta clínica de los pacientes al tratamiento farmacológico y quirúrgico a largo plazo. De esta manera se podrán establecer pautas terapéuticas más apropiadas considerando las características clínicas de los pacientes con displasia cortical focal.
- Realizar estudios de carácter multicéntrico, que permitan tener una mayor representatividad de las características de la población ecuatoriana; ya que, los pacientes del Hospital Metropolitano de Quito presentan características sociodemográficas particulares en relación a los pacientes que reciben atención médica en centros de tipo público.
- Estandarizar los protocolos, secuencias y técnicas de post - procesado aplicadas en el diagnóstico de imagen de displasia cortical focal, para mejorar la sensibilidad de los estudios, tal como demuestran las publicaciones recientes en la literatura internacional.

## **6.3 LIMITACIONES**

- No se encontraron estudios con diseño similar al nuestro, que hayan sido publicados recientemente, lo cual dificulta realizar comparaciones directas
- Falta de estudios en poblaciones similares a la nuestra. Los incluidos en la revisión de esta investigación se llevaron a cabo principalmente en EEUU y países europeos, con muestras con características diferentes a la nuestra.
- Desde el 2010, la tecnología diagnóstica ha cambiado, al igual que las secuencias, protocolos y procesamiento de imágenes, por lo que, los hallazgos encontrados podrían diferir.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad, R., Maiworm, M., Nöth, U., Seiler, A., Hattingen, E., Steinmetz, H., Rosenow, F., Deichmann, R., Wagner, M., & Gracien, R.-M. (2020). Cortical Changes in Epilepsy Patients With Focal Cortical Dysplasia: New Insights With T2 Mapping. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 52(6), 1783–1789. <https://doi.org/10.1002/jmri.27184>
- Baldassari, S., Ribierre, T., Marsan, E., Adle-Biassette, H., Ferrand-Sorbets, S., Bulteau, C., Dorison, N., Fohlen, M., Polivka, M., Weckhuysen, S., Dorfmueller, G., Chipaux, M., & Baulac, S. (2019). Dissecting the genetic basis of focal cortical dysplasia: A large cohort study. *Acta Neuropathologica*, 138(6), 885–900. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02061-5>
- Bast, T., Ramantani, G., Seitz, A., & Rating, D. (2006). Focal cortical dysplasia: Prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(2), 72–81. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00555.x>
- Chen, J., Tsai, V., Parker, W. E., Aronica, E., Baybis, M., & Crino, P. B. (2012). Detection of human papillomavirus in human focal cortical dysplasia type IIB. *Annals of Neurology*, 72(6), 881–892. <https://doi.org/10.1002/ana.23795>
- Crino, P. B. (2015). Focal Cortical Dysplasia. *Seminars in Neurology*, 35(3), 201–208. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552617>
- D’Gama, A. M., & Walsh, C. A. (2020). Chapter 12—Focal cortical dysplasia. En J. Rubenstein, P. Rakic, B. Chen, & K. Y. Kwan (Eds.), *Neurodevelopmental Disorders* (pp. 285–307). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814409-1.00012-4>

- Fassunke, J., Blümcke, I., Lahl, R., Elger, C. E., Schramm, J., Merkelbach-Bruse, S., Mathiak, M., Wiestler, O. D., & Becker, A. J. (2004). Analysis of chromosomal instability in focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type. *Acta Neuropathologica*, *108*(2), 129–134. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0874-7>
- Fauser, S., Essang, C., Altenmüller, D.-M., Staack, A. M., Steinhoff, B. J., Strobl, K., Bast, T., Schubert-Bast, S., Stephani, U., Wiegand, G., Prinz, M., Brandt, A., Zentner, J., & Schulze-Bonhage, A. (2015). Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, *56*(1), 66–76. <https://doi.org/10.1111/epi.12876>
- Fauser, S., Huppertz, H.-J., Bast, T., Strobl, K., Pantazis, G., Altenmueller, D.-M., Feil, B., Rona, S., Kurth, C., Rating, D., Korinthenberg, R., Steinhoff, B. J., Volk, B., & Schulze-Bonhage, A. (2006). Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: A retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain*, *129*(7), 1907–1916. <https://doi.org/10.1093/brain/awl133>
- Feng, C., Zhao, H., Tian, M., Lu, M., & Wen, J. (2020). Detecting focal cortical dysplasia lesions from FLAIR-negative images based on cortical thickness. *Biomedical Engineering Online*, *19*(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s12938-020-0757-8>
- Gaitanis, J. N., & Donahue, J. (2013). Focal cortical dysplasia. *Pediatric Neurology*, *49*(2), 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.024>
- Guerrini, R., Duchowny, M., Jayakar, P., Krsek, P., Kahane, P., Tassi, L., Melani, F., Polster, T., Andre, V. M., Cepeda, C., Krueger, D. A., Cross, J. H., Spreafico, R., Cosottini, M., Gotman, J., Chassoux, F., Ryvlin, P., Bartolomei, F., Bernasconi, A., ... Blumcke, I. (2015). Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, *56*(11), 1669–1686. <https://doi.org/10.1111/epi.13200>

- Gurkan, Z. M., Sirin, N. G., Kara, B., Gul, G., Eren, F. S., Guveli, B. T., Velioglu, S., Sabanci, A., Aydoseli, A., Aras, Y., Bebek, N., Baykan, B., Sencer, A., Canbolat, A. T., Gokyigit, A., Culha, U. A., & Gurses, C. (2022). Surgical Treatment in Refractory Epilepsy: Seizure Outcome Results Based on Invasive EEG Monitorization. *Turkish Neurosurgery*, 32(1), 143–148. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.32796-20.2>
- Iffland, P. H., & Crino, P. B. (2017). Focal Cortical Dysplasia: Gene Mutations, Cell Signaling, and Therapeutic Implications. *Annual Review of Pathology*, 12, 547–571. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052016-100138>
- Isler, C., Kucukyuruk, B., Ozkara, C., Gunduz, A., Is, M., Tanriverdi, T., Comunoglu, N., Oz, B., & Uzan, M. (2017). Comparison of clinical features and surgical outcome in focal cortical dysplasia type 1 and type 2. *Epilepsy Research*, 136, 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.08.008>
- Jayalakshmi, S., Nanda, S. K., Vooturi, S., Vadapalli, R., Sudhakar, P., Madigubba, S., & Panigrahi, M. (2019). Focal Cortical Dysplasia and Refractory Epilepsy: Role of Multimodality Imaging and Outcome of Surgery. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 40(5), 892–898. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6041>
- Juric-Sekhar, G., & Hevner, R. F. (2019). Malformations of Cerebral Cortex Development: Molecules and Mechanisms. *Annual Review of Pathology*, 14, 293–318. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012927>
- Kabat, J., & Król, P. (2012). Focal cortical dysplasia—Review. *Polish Journal of Radiology*, 77(2), 35–43. <https://doi.org/10.12659/pjr.882968>
- Khandelwal, A., Aggarwal, A., Sharma, A., Malik, A., & Bose, A. (2021). MRI of Malformations of Cortical Development- A Comprehensive Review. *World*

<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.12.011>

Krsek, P., Kudr, M., Jahodova, A., Komarek, V., Maton, B., Malone, S., Miller, I., Jayakar, P., Resnick, T., & Duchowny, M. (2013). Localizing value of ictal SPECT is comparable to MRI and EEG in children with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, *54*(2), 351–358. <https://doi.org/10.1111/epi.12059>

Kumari, K., Sharma, M. C., Kakkar, A., Malgulwar, P. B., Pathak, P., Suri, V., Sarkar, C., Chandra, S. P., & Faruq, M. (2020). MTOR pathway activation in focal cortical dysplasia. *Annals of Diagnostic Pathology*, *46*, 151523. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151523>

Kwon, H. E., Eom, S., Kang, H.-C., Lee, J. S., Kim, S. H., Kim, D. S., & Kim, H. D. (2016). Surgical treatment of pediatric focal cortical dysplasia: Clinical spectrum and surgical outcome. *Neurology*, *87*(9), 945–951. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003042>

Marsan, E., & Baulac, S. (2018). Review: Mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway, focal cortical dysplasia and epilepsy. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *44*(1), 6–17. <https://doi.org/10.1111/nan.12463>

Maynard, L. M., Leach, J. L., Horn, P. S., Spaeth, C. G., Mangano, F. T., Holland, K. D., Miles, L., Faist, R., & Greiner, H. M. (2017). Epilepsy prevalence and severity predictors in MRI-identified focal cortical dysplasia. *Epilepsy Research*, *132*, 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.03.001>

Mühlebner, A., Breu, M., Kasprian, G., Schmook, M. T., Stefanits, H., Scholl, T., Samueli, S., Gröppel, G., Dressler, A., Prayer, D., Czech, T., Hainfellner, J. A., & Feucht, M. (2016). Childhood onset temporal lobe epilepsy: Beyond hippocampal sclerosis. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of*

- the European Paediatric Neurology Society*, 20(2), 228–235.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.12.010>
- Najm, I. M., Sarnat, H. B., & Blümcke, I. (2018). Review: The international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia - a critical update 2018. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 44(1), 18–31. <https://doi.org/10.1111/nan.12462>
- Palmini, A., & Holthausen, H. (2013). Focal malformations of cortical development: A most relevant etiology of epilepsy in children. *Handbook of Clinical Neurology*, 111, 549–565. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00058-0>
- Pascual-Castroviejo, I., Hernández-Moneo, J. L., Gutiérrez-Molina, M. L., Viaño, J., Pascual-Pascual, S. I., Velazquez-Fragua, R., Morales, C., & Quiñones, D. (2012). Focal cortical dysplasia. Clinical-radiological-pathological associations. *Neurología (English Edition)*, 27(8), 472–480. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2011.10.009>
- Ribierre, T., Deleuze, C., Bacq, A., Baldassari, S., Marsan, E., Chipaux, M., Muraca, G., Roussel, D., Navarro, V., Leguern, E., Miles, R., & Baulac, S. (2018). Second-hit mosaic mutation in mTORC1 repressor DEPDC5 causes focal cortical dysplasia-associated epilepsy. *The Journal of Clinical Investigation*, 128(6), 2452–2458. <https://doi.org/10.1172/JCI99384>
- Rickert, C. H. (2006). Cortical dysplasia: Neuropathological aspects. *Child's Nervous System*, 22(8), 821–826. <https://doi.org/10.1007/s00381-006-0126-3>
- Roberts, B. (2018). Neuronal Migration Disorders. *Radiologic Technology*, 89(3), 279–295.
- Siedlecka, M., Grajkowska, W., Galus, R., Dembowska-Bagińska, B., & Józwiak, J. (2016). Focal cortical dysplasia: Molecular disturbances and clinicopathological

- classification (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 38(5), 1327–1337. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2760>
- Tahta, A., & Turgut, M. (2020). Focal cortical dysplasia: Etiology, epileptogenesis, classification, clinical presentation, imaging, and management. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 36(12), 2939–2947. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04851-9>
- Urbach, H., Kellner, E., Kremers, N., Blümcke, I., & Demerath, T. (2021). MRI of focal cortical dysplasia. *Neuroradiology*. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02865-x>
- Veersema, T. J., Ferrier, C. H., Eijdsen, P. van, Gosselaar, P. H., Aronica, E., Visser, F., Zwanenburg, J. M., Kort, G. A. P. de, Hendrikse, J., Luijten, P. R., & Braun, K. P. J. (2017). Seven tesla MRI improves detection of focal cortical dysplasia in patients with refractory focal epilepsy. *Epilepsia Open*, 2(2), 162–171. <https://doi.org/10.1002/epi4.12041>
- Wang, T.-T., & Zhou, D. (2016). Non-invasive treatment options for focal cortical dysplasia (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 11(5), 1537–1541. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3100>
- Widdess-Walsh, P., Kellinghaus, C., Jeha, L., Kotagal, P., Prayson, R., Bingaman, W., & Najm, I. (2005). Electro-clinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia: Correlation with pathological subtypes. *Epilepsy Research*. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.07.013>
- Wong-Kisiel, L. C., Blauwblomme, T., Ho, M.-L., Boddaert, N., Parisi, J., Wirrell, E., & Nabbout, R. (2018). Challenges in managing epilepsy associated with focal cortical dysplasia in children. *Epilepsy Research*, 145, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.05.006>

# ANEXOS

## Anexo 1: Hospital Metropolitano de Quito



Fuente: Galería de fotos del autor  
 Fotografía realizada por: Torres, F. (2022)

## Anexo 2: Matriz de recolección de datos en Excel.

	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH
	FECHA NACIMIENTO	EDAD	SEXO	ESTADO CIVIL	ESTADO SPS	NIVEL DE INSTRUCCION	ASISTENTE SPS	CONV. SPS	REB. SPS	COMUNIS	COMO SPS	ASIST. SPS	CONV. SPS	CONV. SPS	TIPO IAE 2015	TIPO SPS	INICIO O.SP	TIPO	TIPO COGNITIVA	DETERIORO COGNITIVA	COL. SPS	TRAS PLUQUITRINA	PSIQUIS PREVIA	PREVIA SPS	EDAD DM	TIEMPO DE DAR				
27	28/11/1960	58	MASCULINO	1	CASADO	2	SUPERIOR	4	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	GENERALIZADA	1	NO MOTOR	2	AUSENCIA	5	NO	2	NO	2	SI	1	37	21.0
28	24/04/2000	15	FEMENINO	2	SOLTERO	1	SECUNDARIA	3	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	GENERALIZADA	1	MOTOR	1	TÓNICO	1	NO	2	SI	1	SI	1	14	1.0
29	06/06/2005	10	FEMENINO	2	SOLTERO	1	PRIMARIA	2	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	MIDCLÓNICO	4	NO	2	SI	1	SI	1	1	9.0
30	25/05/1991	26	MASCULINO	1	SOLTERO	1	SUPERIOR	4	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	MIDCLÓNICO	4	NO	2	SI	1	SI	1	16	10.0
31	15/05/1976	39	MASCULINO	1	CASADO	2	SUPERIOR	4	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	A TÓNICO-CLÓNICO	6	NO	2	NO	2	SI	1	19	20.0
32	20/04/1976	34	FEMENINO	2	CASADO	2	NINGUNO	1	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	MIDCLÓNICO	4	NO	2	NO	2	SI	1	23	11.0
33	10/06/2010	5	MASCULINO	1	SOLTERO	1	NINGUNO	1	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	DESCONOCIDO	3	MOTOR	1	MIDCLÓNICO	4	NO	2	SI	1	SI	1	4	1.0
34	28/06/1999	18	MASCULINO	1	SOLTERO	1	SECUNDARIA	3	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	A TÓNICO-CLÓNICO	6	NO	2	NO	2	SI	1	14	4.0
35	20/07/2000	11	FEMENINO	2	SOLTERO	1	PRIMARIA	2	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	A TÓNICO-CLÓNICO	6	NO	2	NO	2	SI	1	1	10.0
36	01/02/1991	21	FEMENINO	2	SOLTERO	1	SUPERIOR	4	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	CLÓNICO	8	NO	2	NO	2	NO	2	21	1.0
37	05/06/2003	9	MASCULINO	1	SOLTERO	1	PRIMARIA	2	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	TÓNICO	1	NO	2	NO	2	SI	1	5	4.0
38	25/04/2013	1	MASCULINO	1	SOLTERO	1	PRIMARIA	2	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	MIDCLÓNICO	4	NO	2	NO	2	NO	2	1	1
39	27/03/2009	7	MASCULINO	1	SOLTERO	1	PRIMARIA	2	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	GENERALIZADA	1	NO MOTOR	2	AUSENCIA	5	SI	1	NO	2	SI	1	4	3.0
40	10/09/2014	5	MASCULINO	1	SOLTERO	1	PRIMARIA	2	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	A TÓNICO-CLÓNICO	6	NO	2	NO	2	NO	2	5	4.0
41	27/04/2014	1	FEMENINO	2	SOLTERO	1	NINGUNO	1	SI	1	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	A TÓNICO-CLÓNICO	6	NO	2	NO	2	NO	2	1	1
42	30/05/2015	0	MASCULINO	1	SOLTERO	1	NINGUNO	1	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	MIDCLÓNICO	4	SI	1	NO	2	NO	2	0	0
43	05/11/2011	4	FEMENINO	2	SOLTERO	1	NINGUNO	1	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	GENERALIZADA	1	MOTOR	1	TÓNICO-CLÓNICO	5	NO	2	NO	2	NO	2	4	1.0
44	12/02/2004	18	MASCULINO	1	SOLTERO	1	SECUNDARIA	3	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	TÓNICO	1	NO	2	NO	2	SI	1	9	7.0
45	11/06/1989	29	FEMENINO	2	CASADO	2	SUPERIOR	4	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	MIDCLÓNICO	4	NO	2	NO	2	SI	1	13	6.0
46	22/05/2007	9	FEMENINO	2	SOLTERO	1	PRIMARIA	2	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	A TÓNICO-CLÓNICO	6	SI	1	NO	2	SI	1	3	6.0
47	25/02/2010	6	MASCULINO	1	SOLTERO	1	PRIMARIA	2	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	GENERALIZADA	1	MOTOR	1	TÓNICO	1	SI	1	NO	2	SI	1	2	4.0
48	21/07/1998	18	MASCULINO	1	SOLTERO	1	SECUNDARIA	3	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	A TÓNICO-CLÓNICO	6	NO	2	NO	2	SI	1	6	12.0
49	15/12/2017	3	MASCULINO	1	SOLTERO	1	NINGUNO	1	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	CLÓNICO	8	NO	2	NO	2	NO	2	3	3.0
50	30/01/2013	5	MASCULINO	1	SOLTERO	1	PRIMARIA	2	SI	1	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	MOTOR	1	AUTOMATISMOS	7	NO	2	NO	2	SI	1	6.7	0.3
51	24/02/1998	23	MASCULINO	1	SOLTERO	1	SUPERIOR	4	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	GENERALIZADA	1	MOTOR	1	TÓNICO-CLÓNICO	5	NO	2	NO	2	SI	1	17	6.0
52	29/01/2015	5	MASCULINO	1	SOLTERO	1	PRIMARIA	2	NO	2	NO	2	NO	2	SI	1	FOCAL	2	NO MOTOR	2	SENSITIVA	10	NO	2	NO	2	SI	1	4.9	0.1

Fuente: Galería de fotos del autor  
 Fotografía realizada por: Torres, F. (2022)

### Anexo 3: Matriz para procesamiento y análisis de datos en IBM SPSS.

	Name	Type	Width	Decimals	Label	Values	Missing	Columns	Align	Measure	Role
1	Edad	Numeric	2	0	Edad	None	None	5	Center	Scale	Input
2	Sexo	Numeric	1	0	Sexo	{1, Masculin...}	None	5	Center	Nominal	Input
3	Estado_civil	Numeric	1	0	Estado Civil	{1, Soltero/a...}	None	10	Center	Nominal	Input
4	Instruccion	Numeric	2	0	Nivel de Instruc...	{1, Ninguna}	None	9	Center	Ordinal	Input
5	Conv_Febtil	Numeric	1	0	Convulsiones fe...	{1, S}	None	9	Center	Nominal	Input
6	Comorb	Numeric	2	0	Comorbilidades	{1, S}	None	8	Center	Nominal	Input
7	Tipo_com	Numeric	8	2	Tipo comorbilidad	None	None	8	Center	Nominal	Input
8	Asint	Numeric	1	0	Asintomático	{1, S}	None	8	Center	Nominal	Input
9	Convul	Numeric	1	0	Convulsiones	{1, S}	None	8	Center	Nominal	Input
10	Tipo_ILAE	Numeric	1	0	Tipo ILAE 2017	{1, Generali...}	None	9	Center	Nominal	Input
11	Inicio_crisis	Numeric	1	0	Tipo inicio de cr...	{1, Motor}	None	10	Center	Nominal	Input
12	Tipo_crisis	Numeric	2	0	Tipo de crisis	{1, Tónico}	None	9	Center	Nominal	Input
13	Det_cogni	Numeric	1	0	Deterioro cognit...	{1, S}	None	9	Center	Nominal	Input
14	Tras_psiquia	Numeric	1	0	Trastorno psiqu...	{1, S}	None	10	Center	Nominal	Input
15	Epi_prev	Numeric	1	0	Epilepsia previa	{1, S}	None	7	Center	Nominal	Input
16	Edad_dx	Numeric	2	1	Edad de inicio	None	None	8	Center	Scale	Input
17	Tiempo_dx	Numeric	3	2	Tiempo de diag...	None	None	10	Center	Scale	Input
18	EEG	Numeric	1	0	Electroencefalo...	{1, Actividad...}	None	8	Center	Nominal	Input
19	Eng_cor	Numeric	1	0	Engrosamiento	{1, S}	None	7	Center	Nominal	Input
20	Blur	Numeric	1	0	Blurring	{1, S}	None	7	Center	Nominal	Input
21	Hiper_sub	Numeric	1	0	Hiperintensidad	{1, S}	None	9	Center	Nominal	Input
22	Hiper_cor	Numeric	1	0	Hiperintensidad	{1, S}	None	9	Center	Nominal	Input
23	Trans	Numeric	1	0	Transmanto	{1, S}	None	7	Center	Nominal	Input
24	Alter_sul	Numeric	1	0	Alteración sulc...	{1, S}	None	9	Center	Nominal	Input
25	Alter_gyr	Numeric	1	0	Alteración del g...	{1, S}	None	9	Center	Nominal	Input
26	Hypo_Atro	Numeric	1	0	Hipoplasia - Atr...	{1, S}	None	9	Center	Nominal	Input
27	ETM	Numeric	1	0	Esclerosis Tem...	{1, S}	None	9	Center	Nominal	Input
28	Gliosis	Numeric	1	0	Gliosis	{1, S}	None	9	Center	Nominal	Input

Fuente: Galería de fotos del autor  
 Fotografía realizada por: Torres, F. (2022)