

Inteligencia artificial en la evaluación y manejo de pacientes con epilepsia

Paredes-Aragón, Elma; Burneo, Jorge G.

Inteligencia artificial en la evaluación y manejo de pacientes con epilepsia

Revista de Neuro-Psiquiatría, vol. 85, núm. 2, 2022

Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372071694008>

DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v85i2.4231>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Inteligencia artificial en la evaluación y manejo de pacientes con epilepsia

Artificial intelligence in the evaluation and management of patients with epilepsy

Elma Paredes-Aragón *
Western University, Canadá

DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v85i2.4231>
Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372071694008>

Jorge G. Burneo **
Programa de Epilepsia, Western University, Canadá
Unidad de Neuro-Epidemiología, Western University,
Canadá
jburneo2@uwo.ca

Recepción: 20 Diciembre 2021
Aprobación: 02 Mayo 2022

RESUMEN:

La epilepsia es una enfermedad que frecuentemente conlleva significativos niveles de morbi-mortalidad, afecta seriamente la calidad de vida y, en cerca de un tercio de los pacientes, es refractaria a diversos tratamientos. La inteligencia artificial (IA) ha beneficiado el estudio, tratamiento y pronóstico de los pacientes con epilepsia a través de los años. Estos logros abarcan diagnóstico, predicción de crisis automatizada, monitoreo avanzado de crisis epilépticas y electroencefalograma, uso de recursos genéticos en manejo y diagnóstico, algoritmos en imagen y tratamiento, neuromodulación y cirugía robótica. La presente revisión explica de forma práctica los avances actuales y futuros de la inteligencia artificial, rama de la ciencia que ha mostrado resultados prometedores en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con epilepsia.

PALABRAS CLAVE: Algoritmos epilepsia, aprendizaje automático, cirugía de epilepsia, dispositivos en epilepsia, epilepsia, inteligencia artificial, neuromodulación.

ABSTRACT:

Epilepsy is a condition that frequently coexists with significant morbi-mortality levels, seriously affects the quality of life and, in up to one third of patients, is refractory to a variety of treatment approaches. Artificial intelligence (AI) has largely benefitted the study, treatment, and prognosis of patients with epilepsy through the course of recent years. These achievements applied the fields of diagnosis, automated seizure prediction, advanced seizure monitoring and electroencephalogram, use of genetics in diagnosis and management, imaging algorithms in the treatment, neuromodulation, and robotic surgery. This review conveys the actual and future directions of AI, a branch of science that has shown promising results in the treatment and diagnosis of patients with epilepsy.

KEYWORDS: Epilepsy, deep learning, epilepsy surgery, artificial intelligence, refractory epilepsy, neuromodulation.

NOTAS DE AUTOR

Correspondencia: Jorge G. Burneo. Programa de Epilepsia. Western University & London Health Sciences Centre. University Hospital, B10-120. 339 Windermere Rd London, Ontario, Canada, N6A 5A5. Correo electrónico: jburneo2@uwo.ca

DECLARACIÓN DE INTERESES

* La Dra. Paredes-Aragon no tiene conflicto de interés que declarar.

** El Dr. Burneo recibe salario del Endowed Chair Jack Cowin en Investigación en Epilepsia.

INTRODUCCION

La epilepsia es una causa de morbi-mortalidad prevalentes, afectando a 50 millones de personas (1), el 30% de los pacientes desarrollarán epilepsia refractaria (2,3), para ellos se consideran opciones quirúrgicas (4,5,6), que dependerán de hallazgos electroencefalográficos y exámenes auxiliares para la identificación de la zona epileptogénica (ZE) (4), y zonas elocuentes (7,8,9). La epilepsia confiere un riesgo elevado (1 de cada 1000 pacientes con epilepsia, 0,01%) de padecer muerte súbita asociada (SUDEP, por sus siglas en inglés) (10), con estragos en calidad de vida (11).

Las herramientas digitales son una parte fundamental del estudio y tratamiento del paciente con epilepsia (PCE). Si una crisis puede ser predicha, hay potencial para tratamiento abortivo de crisis: auto-administrado por un dispositivo (en forma de medicamento o estimulación eléctrica) o por el paciente (12).

¿Qué es la inteligencia artificial?

Inteligencia artificial (IA) se define como una de las ramas de la ciencia de la computación que pretende entender y construir identidades inteligentes, frecuentemente instauradas como programas de software (13,14). La integración de la neurociencia con la IA fue forjada en 1943 por el neurofisiólogo Warren McCulloch y el matemático Walter Pitts, recreando interacciones cerebrales en un circuito neuronal utilizando circuitos eléctricos (15), se refiere a la obra "A Logical Calculus of the Ideas Immanent in Nervous Activity" como el punto inicial de referencia en la historia de la cibernética y un paso fundamental en el desarrollo de la ciencia cognitiva e IA (16,17).

La IA se divide en dos componentes: virtual y físico. La rama virtual incluye aprendizaje de información para el manejo de sistemas de salud (registros de salud, etc.). El componente virtual está representado como el Aprendizaje Automático (Machine Learning o ML, por sus siglas en inglés) (13), está diseñado con algoritmos matemáticos que mejoran el desempeño y aprendizaje a través de la experiencia.

Hay tres tipos de algoritmos de ML: 1. No supervisados (reconocen patrones específicos), 2. Supervisados (basados en ejemplos previos para clasificación y predicción) y 3. Aprendizaje con reforzamiento (secuencias de premios y castigos para estrategias de operación en un problema específico) (14,18,19). En las tareas supervisadas, el algoritmo se entrena con un grupo de datos etiquetados. Esto se aplica en epilepsia, cuando se entrena el software de registros de EEG para detectar descargas epileptiformes. Por otro lado, en las tareas de aprendizaje no supervisadas, se utiliza un algoritmo para descubrir tendencias, o valores atípicos en datos no etiquetados que se introducen para su estudio. Un ejemplo en epilepsia son descargas epileptiformes candidatas que se detectan como atípicas en el trazo de EEG (20).

El Aprendizaje Profundo (DL, Deep Learning, por sus siglas en inglés) utiliza computación ultra-rápida para eficientemente optimizar redes de datos en múltiples capas que se organizan en una variedad de configuraciones ("capas de filtro convolucional"; "capas recursivas"). El mayor avance de DL sobre ML es la representación de tiempo y espacio. Se aprende automáticamente de datos de entrenamiento y no se asumen por parte de humanos (21).

Medicina personalizada

El 2003 completó la primera secuencia del genoma humano y dio pie al estudio de la medicina personalizada (MP). La medicina genómica utiliza los datos de información genética como herramienta en la toma de decisiones para algunos individuos y sistemas de salud (22). Existen más de 6000 alteraciones/rasgos genéticos con una etiología molecular específica (<https://www.omim.org/statistics/geneMap>).











El propósito de MP es crear terapéutica individualizada, prevenir y promover salud dependiendo de rasgos individuales del paciente (23). Medicina de precisión se define como un abordaje para el tratamiento y prevención de diversas enfermedades, considerando variabilidades individuales: factores genéticos, ambientales y estilo de vida como iniciativa para recalcar la importancia de la información genética en la toma de decisión (24).

IA en la evaluación del paciente con epilepsia

Detección de crisis

Dispositivos de uso en casa/ambulatorios: El ML es útil para analizar bases de datos grandes y complejas y se aplica en detección automática de crisis (DAC) en EEG (25). Se utilizan diversas técnicas para lograr la lectura y clasificación con DL. (20) Se aplican para predecir crisis epilépticas (CE) con EEG, usando bases de datos (tabla 1).

TABLA 1
Aplicaciones extrahospitalarias de Inteligencia artificial

	Nombre	País	Disponible en el mercado	Información adicional	Representación gráfica	Referencia
EEG superficie ambulatorio	Epitel Epilog	Estados Unidos	Si	1 canal		33
	Byteflies sensor dot	Bélgica	No	1 canal EMG ECG		1,35
	EEG Patch TM	Estados Unidos	No	2 canales		36
Dispositivos Implantables con EEG ambulatorio	24/7 EEG SubQ, UNEEG Medical	Dinamarca	Si	2 canales Acelerómetro		37
	PEDOT:PSS	Italia, Japón	No	2 canales Compatible con MEG		38
Acelerómetros	SmartWatch	Estados Unidos	Si	GPS, Avisos para tomar medicación.		39
	EpiCare Free	Dinamarca	Si	Realiza llamadas urgentes de forma automática.		42
	Empática E4	Italia	Si	Registro en "nube" con señal inalámbrica		31, 43
Altavoces inteligentes		Estados Unidos	No	Aviso a familiares por teléfono en caso de crisis.		41
E-diarios inteligentes	SeizureTracker.com	Estados Unidos	Si	Disponible en aplicación móvil		44

Los dispositivos que se encuentran enlistados en la parte inferior de esta sección ofrecen versatilidad de realizar actividades diarias, para la detección de crisis de largo plazo con menos invasión y así representan una medición de las características y frecuencia de crisis más fidedigna. Cuando se comparan con el estándar de oro (Video-electroencefalograma de superficie de largo plazo, con el sistema internacional 10-20 de electrodos), aun no son superiores para la localización del foco epileptogénico (la mayoría consta solo de unos pocos electrodos de superficie). Sin embargo, sirven para monitorizar frecuencia, severidad y características de crisis a largo plazo en la comodidad del hogar del paciente para poder establecer estrategias de tratamiento.

Electroencefalogramas ambulatorios: Un EEG portátil para el monitoreo continuo del PCE puede proveer información para el manejo de la enfermedad del paciente en tiempo real en la comodidad de su hogar, así como comprender la frecuencia, severidad de las crisis epilépticas en un ambiente de hogar (más habitual

y tolerable que en el intrahospitalario). Epilog, un dispositivo con sensor EEG de un canal se comparó directamente con el montaje de EEG de superficie con video para el diagnóstico de CE. Para compararlos, se utilizó el espectro de potencia, gradiente señal-sonido, y frecuencia de banda para comparar la calidad de señal entre ambos registros. Se concluyó que este dispositivo registraba datos confiables. Los resultados fueron similares con otros dispositivos (26,27).

Dispositivos implantables: Los sistemas de monitoreo de EEG bajo la piel del cuero cabelludo continuo/ultra largo tienen evidencia en estudios iniciales que comparan EEG de superficie contra esta técnica. Son favorables y demuestran que las crisis se pueden comprobar electrográficamente (28), esta técnica es utilizada en unidades de cuidados intensivos neurológicos en la práctica actual (29).

Dispositivos "Tatuaje": Existen electrodos cutáneos que se implantan en la epidermis en forma de tinta impresa como un tatuaje polímero en EEG. Tienen el beneficio de pasar desapercibidos por el paciente con adecuada señal. La señal se envía a través de una plataforma "fantasma" (30).

Dispositivos basados en análisis de movimientos: Estos algoritmos de DAC utilizan el registro de ciclos temporales, fisiológicos o su combinación. Una área de oportunidad es la baja calidad de registro, sobre todo en aquellos de largo uso (artefactos). La acelerometría (ACC) magnetometría, giroscopía y sensores de presión miden con reconstrucción las posiciones del cuerpo usando sensores electromagnéticos o mecánicos (31,32,33). Se usan en las muñecas, tobillos, entre otros; los resultados de estos dispositivos han sido variables; confiables según algunos autores, e inconsistentes para otros (34), algunos colocados en colchones miden el impacto mecánico de movimientos ictales rítmicos (35), se resumen en la tabla 1.

Dispositivos con altavoces inteligentes: Existen también estudios utilizando altavoces inteligentes conectados a una red (acústicos y ópticos) de dispositivos de auto-vigilancia que podrían proveer DAC (34).

Uso de diarios electrónicos (E-diarios) para predicción de crisis: Utilizando "E-diarios", se desarrolló un esquema con ML para predecir el riesgo de crisis a 24 horas según el registro de crisis auto-reportadas de los pacientes, 5000 pacientes ingresaron a SeizureTracker.com, donde incluyeron frecuencia de crisis, tipo de crisis, y duración. Un programa de IA de circuitos recurrentes y un esquema de DL pudo predecir riesgos de crisis a 3 meses. El resultado fue una predicción con pronóstico de crisis válida superior al chance (36), en la tabla 1 resume los dispositivos ambulatorios.

Genética y epilepsia: Diagnóstico y tratamiento ambulatorio

Diagnóstico: un diagnóstico genético específico podría evitar examinación innecesaria (exámenes séricos, resonancia magnética nucleada (MRI), biopsias, etc.) Las técnicas genéticas (asociación de genomas, exomas, epigenética, mRNA) e ingeniería genética como CAR (antígeno del receptor de células T) y CRSPR (repeticiones regulares inter-espaciadas cortas palindrómicas en racimo) están revolucionando la genética clínica. El auge de subgrupos de estudio molecular (metabolómica, proteómica, micromiómica) con transición a uso clínico ha sido importante en los últimos años (24).

Tratamiento: existen mutaciones específicas que impactan el tratamiento; la más significativa es el Síndrome de Dravet (mutación en gen SCN1A en 80%), con cuadro clínico establecido después de unos años. El manejo agresivo inicial tiene efecto en el desenlace funcional de PCE(cognición y crisis). Los bloqueadores de canales de sodio como fenitoína, lamotrigina y carbamazepina deben ser evitados en estos pacientes; el ácido valproico , topiramato , clobazam y estiripentol son beneficiosos.

Otras encefalopatías con mutaciones en SCN2A y SCN8A (más raras), se han descrito con perfil de respuesta distinto (neuronas excitatorias; SCN1A codifica interneuronas inhibitorias). Con la mutación en SCN8A, los bloqueadores de sodio pueden ser efectivos en algunos casos. Similares resultados se han descrito con mutaciones en canales de potasio: KCNQ2 responde adecuadamente a FAC (fármacos anticrisis) bloqueadores de canales de sodio.

El transportador de glucosa, GLUT1 es responsable de una encefalopatía severa infantil secundaria a una mutación en el gen SLC2A1. Resulta en alteración de GLUT1 y responde a dieta cetogénica. Lamentablemente, la minoría de las epilepsias genéticas son monogénicas. Los mecanismos de las epilepsias poligénicas aún se están desarrollando (37).

La farmacogenómica es rama de la MP; aplica a la epilepsia por la respuesta altamente variable de los FAC entre pacientes. El genotipo HLA-B*15:02 identifica a individuos descendientes del sur de Asia con alto riesgo de reacción cutánea (RC) a carbamazepina. HLA-A*31:01 identifica aquellos pacientes con riesgo de RC a Carbamazepina o CYP2C9 para RC a fenitoína (38). Un estudio retrospectivo mostró utilizando MP que las características individuales de los pacientes se pueden integrar a un modelo de precisión. Utilizando datos de una base de 235 PCE con un modelo de ML para integrar datos clínicos y genéticos, construyeron un modelo que predijo la respuesta clínica a los fármacos anticrisis, así como una muestra limitada a datos de alta dimensión con datos clínicos para ayudar a la selección de fármaco adecuado (39).

La selección de fármacos adecuada influencia la respuesta clínica de los PCE; una selección inadecuada de fármacos puede ocasionar daño, es complejo seleccionar el medicamento adecuado tomando en cuenta interacciones, edad y tipo de crisis, tras evaluación por 24 expertos en epilepsia, se validó el uso de la aplicación digital de una página web, <https://epipick.org>; ayuda elegir el FAC (fármacos anticrisis) para el PCE según sus características individuales, utiliza un algoritmo utilizando los conocimientos de epileptólogos (39), fue validado previamente por el mismo grupo de investigación; basado en método Delphi. La selección de FAC se basa en tipo de crisis, y variables clínicas (40).

IA intrahospitalaria

Dispositivos intrahospitalarios para detección de crisis

Detección automatizada de crisis en EEG: Una unidad de monitoreo de epilepsia (UME) requiere varios días para obtener información relevante a través de telemetría (41), esta detección depende de la pericia del equipo y la capacidad económica del centro/paciente, existen diversos métodos para la DAC con ML.

Las limitaciones de UME involucran un registro extenso que al final capta una crisis que dura tan unos segundos-minutos, artefactos, y variantes de la normalidad que pueden dar falsos positivos/negativos de CE (42), cuando se han evaluado los cuatro algoritmos de DAC existentes, no fueron considerados adecuados para la práctica clínica (43).

Existen sistemas que se utilizan como método de vigilancia en algunas unidades de cuidados intensivos y con DAC tratar de forma rápida a PCE críticamente enfermos (41,42,44,45,46,47); estos también se han utilizando EEG cuantitativos, de uso común en algunas unidades de cuidados intensivos neurológicas para tratamiento en tiempo real de las crisis o urgencias neurológicas (47). En una publicación reciente, el software Persyst 14, promete una sensibilidad del 95% para DCA y una sensibilidad similar a la del humano (78,2% y un rango de error de 1,0/día), el primer dispositivo con estos resultados (48), sus características se encuentran en la tabla 2.

Detección automatizada de crisis con análisis de movimientos: Las técnicas de ML aplican a datos adicionales en la DCA. En PCE neonatal, estudiaron los movimientos de las extremidades en registros de video para entrenar circuitos neurales y clasificar tipos de crisis. Con 120 registros, se llegó a una sensibilidad de DCA de 86-94% y especificidad de 93-98% (mayor en crisis mioclónicas). Adicionales estudios detectaron además espasmos epilépticos, mioclonías, crisis tónicas, tónico-clónicas y focales motoras (20).

“Nube” digital para predicción de crisis: Se propone que el EEG obtenido puede ser enviado del hospital a una “nube” digital en donde un modelo de DL prediga crisis. El análisis con DL se enviaría al clínico mediante el servidor del hospital y si existe riesgo de crisis, contactaría al PCE (49).

TABLA 2
Aplicaciones intrahospitalarias de Inteligencia artificial

	Nombre	País	Disponible en el mercado	Características del algoritmo IA	Ref.
Deteccion de crisis	Persyst 11	Estados Unidos	Si	Combina la salida de señal de circuitos neurales con supervisión lógica de ML	53
		Estados Unidos		=Persyst 11 + ajustes para distancia y montaje 10-20	53
	Persyst 12	Estados Unidos	Si		53
				=Persyst 12 + impedancia se usa para detección de falla de electrodo	
	Persyst 13	Canadá	Si	Épocas de 2 segundos, detección de crisis con amplitud mayor a 3 veces el ritmo de base y coeficiente de variación es menos de 36%	54,55
	Gotman		Si		
	TM Event Detection	Estados Unidos		=Persyst 13+ algoritmo de detección con sensibilidad y grado de falla similar a la de humano	52
Deteccion de crisis con camaras	Persyst 14		Si		52
	N/A	Diversos	No	Entrenamiento de circuitos neurales, con videos de crisis focales o generalizada y detección automatizada de crisis según las características del video	19
Nube digital para prediccion de crisis	N/A	Diversos	No	Modelo de DL para predecir crisis futuras tras valoración inicial del paciente	30
Reconocimiento de expresiones faciales	N/A	Francia	No	Modelo 3D DL comparando expresiones faciales variando entre normalidad y expresión	57

Imagen: algoritmos para reconocimiento de lesiones

El estudio ENIGMA reunió expertos utilizando MRI en PCE en 24 centros. Se utilizaron 2149 PCE divididos en: epilepsias genéticas generalizadas (n = 367), epilepsia mesial temporal con esclerosis y otras epilepsias (n = 1026); con 1727 controles sanos. Todos los PCE tenían menor volumen en el tálamo derecho y ambos giros precentrales. Se utilizó como la base de datos para la aplicación de DL en modelos de investigación.

Aprendizaje profundo (DL) e imagen: los cerebros con Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) se pueden discriminar de aquellos cerebros sanos utilizando máquinas de vector soporte (SVM) basados en anomalías aspecto mesial inferior de los lóbulos temporales (50). Utilizando imágenes multimodales

se demostró que la lateralidad de las crisis se puede predecir con exactitud en MRI basado en información hipocampal y temporal, respectivamente. Estas anomalías que no se disciernen en ELT con MRI normal (no lesional/“negativa”), se establecieron anormales con un patrón especial en el lóbulo temporal, además del hipocampo (51), esto se reprodujo también utilizando tensor de difusión (DTI) (52).

Detección de displasia focal cortical (DFC): A diferencia de la ELT con esclerosis mesial temporal que frecuentemente se identifica en MRI, la detección de DFC es más compleja. A pesar de los avances del análisis de MRI, los algoritmos basados en superficie tienen más de 50% de error al detectar DFC.

Utilizando IA-DL, un clasificador entrenado con base de datos con DFC (histológicamente) trabajó con MRI con voxels para distinguir lesiones de tejido sano. Se entrenó con datos de MRI multimodal en un centro y después globalmente con 6 otros centros, un total de 107 pacientes. Este clasificador demostró adecuada sensibilidad (87%-91%) y especificidad (95%) entre ellos. Podría ser una alternativa para los pacientes con una “resonancia negativa” con alta sospecha de DFC (53).

Otro utilizó pacientes clasificados como ‘no-lesionales’ para realizar MRI de 1.5-3 tesla y ML para detectar automáticamente la DFC tipo II en 19 pacientes basados en morfología e intensidad de imagen con sensibilidad del 74% y especificidad de 100% (54). Utilizando ML se estudió si el modelo de post-procesamiento de MRI detectaba DFC confirmada histopatológicamente en pacientes sin lesiones en MRI con una morfometría cuantitativa (55). Logró identificar lesiones correctamente en 6 de 7 pacientes con MRI lesional. Los pacientes con MRI no lesional fueron identificados por ML en 14 de 24 casos con DFC (58%).

Otro grupo investigó un método en línea para la evaluación cuantitativa del hipometabolismo de PCE focal refractaria (ELT y ELF (epilepsia del lóbulo frontal)) como complemento al análisis visual de 18F-FDG PET CT (56). Incluyeron 39 PCE refractaria y probable DFC. Se condujo una cuantificación automatizada de 18F-FDG PET/CT y se compararon con PET-CT analizados visualmente por médicos nucleares. Analizaron las imágenes de forma cuantitativa y cualitativa. En ELT, los análisis cuantitativos y visuales fueron similares; en ELF el análisis visual categorizó al 50% de casos como normales. En ELF el análisis cuantitativo fue crítico para identificar la ZE.

Abordaje prequirúrgico

Se ha establecido previamente el abordaje de la epilepsia como circuito neuronal, más que zonas independientes (4,57). La estimación del riesgo de secuelas neurológicas contra el beneficio de resección de la ZE requiere de valoración previa exhaustiva con estudios invasivos y no invasivos. La predicción de circuitos neuronales permite determinar si ciertos PCE se benefician de cirugía basándose en la capacidad de sincronizarse del área de SEEG. La desincronización cerebral se asoció a mejores desenlaces quirúrgicos y previno complicaciones (58).

Abordaje quirúrgico para estudio de la zona epileptogénica (ZE)

Robots en implantación de SEEG: existen varias plataformas, entre ellas, ROSA (Asistente Estereotáctico Robótico) (ZimmerBiomet/MedTech) y NeuroMateTM Robot. (Renishaw/Reino Unido). Fueron diseñadas para SEEG y consisten en un brazo de 6 grados de movilidad y ángulos con base fija al piso. Se inserta directamente al ensamble que va al cráneo. Se realiza un co-registro de la IRM y tomografía del PCE (59) (figura 1).

Los electrodos pueden colocarse en sentido ortogonal u oblicuos. Son útiles en casos de difícil acceso (la ínsula, escondida debajo del opérculo temporal y frontoparietal, sin mencionar el riesgo de compromiso vascular al insertar los electrodos) (60).

Neuroestimulación: Manejo

La neuromodulación de circuitos neuronales con implantación de sistemas de estimulación, incluyendo DBS (estimulador profundo cerebral), es una alternativa para aquellos PCE refractaria que no se benefician de resección (61). Entre las dianas terapéuticas se encuentra el núcleo anterior del tálamo (ATN), nodo central del circuito de Papez. Los mecanismos de acción antiepileptogénica del DBS aún no se conocen con exactitud (62,63). La eficacia de la estimulación de ATN se ha demostrado en crisis focales y generalizadas, con reducción de crisis de 71,3% a 1 año, 73,9% a 2 años, y en un rango de 61,8 - 80,0% desde los 3 a los 11 años (64), nuestra experiencia indica que el DBS puede ser usado con mejor éxito en pacientes con epilepsia multifocal y sin complicaciones a largo plazo (65).

VNS: Fue el primer neuromodulador aprobado para tratamiento de epilepsia. (66) Sigue demostrando eficacia para crisis de inicio focal y generalizadas (67). Los modelos recientes tienen función de autoestimulación (AutoStim). Permite medir frecuencias cardíacas en rangos extremos ajustado al individuo para prevenir crisis con descargas autonómicas (taquicardia/bradicardia), para crisis nocturnas o sin aura (66). El modelo más reciente de VNS aprobado (SenTiva), además de AutoStim, tiene sistema de circuito cerrado generando estimulación automática (68,69). Con una guía anticipada de programación, se puede ajustar para auto-sugerir próximos ajustes a parámetros de estimulación futura con horario en una sola visita (68).

Estimulación Cerebral Responsiva (RNS): En contraste con los sistemas anteriores, el RNS monitorea continuamente la actividad neural de ZE y responde con estimulación solamente cuando se detecta actividad epileptiforme. Los ensayos clínicos con PCE demuestran constante reducción de crisis a 75% después de 9 años de tratamiento (70,71). Se asoció a mejoría en cognición y calidad de vida en PCE. Esto se ha reproducido en la ínsula con 75% de reducción de crisis (72) y bitemporal en 70% (73).

Estimulación del Nervio Trigémino (TNS): La estimulación del nervio trigémino es utilizada en algunas regiones de Europa, su mecanismo de acción es similar al de VNS y posee efectos moduladores del ánimo; el beneficio más prometedor del TNS es que no es implantado sino aplicado a la piel por vía transdérmica (74).

En la figura 2 se resume las aplicaciones de Neuromodulación e IA en epilepsia.

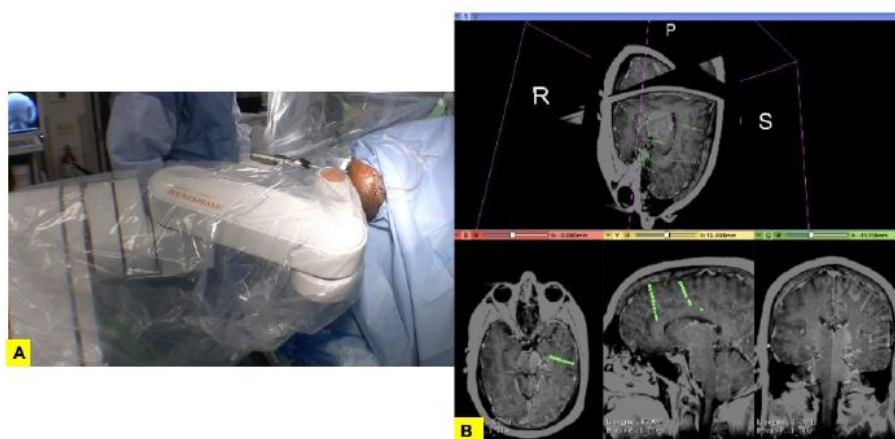


FIGURA 1

Robot para inserción de electrodos SEEG

A. Robot NeuroMate™ (Renishaw plc) en la sala quirúrgica asistiendo al neurocirujano mientras se realiza inserción de electrodos intracraneales a un paciente.

B. Co-registro de imagen de CT con electrodos intracraneales colocados y resonancia magnética nucleada de encéfalo de paciente adecuados a software tridimensional para verificación de sitio de contacto de electrodos.

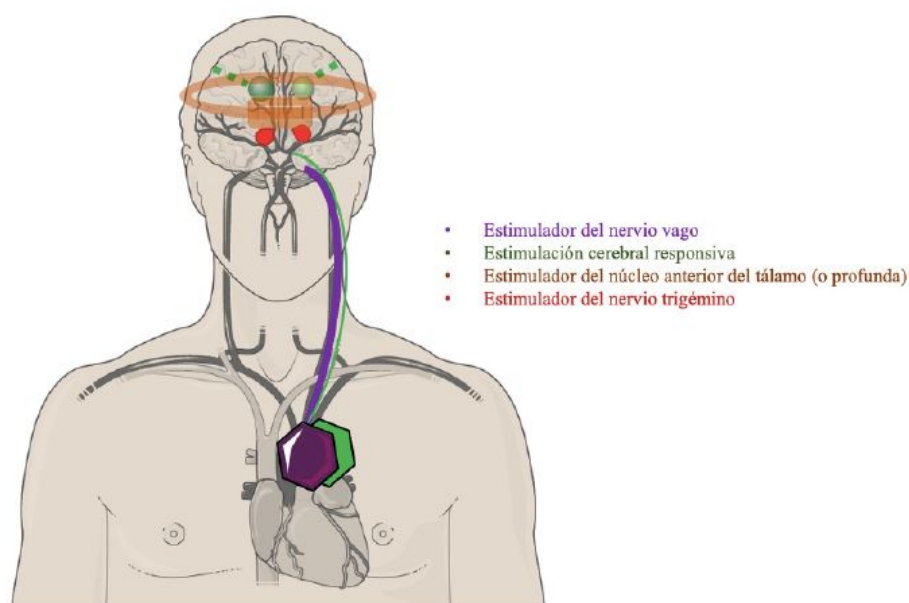


FIGURA 2
Neuromodulación en epilepsia

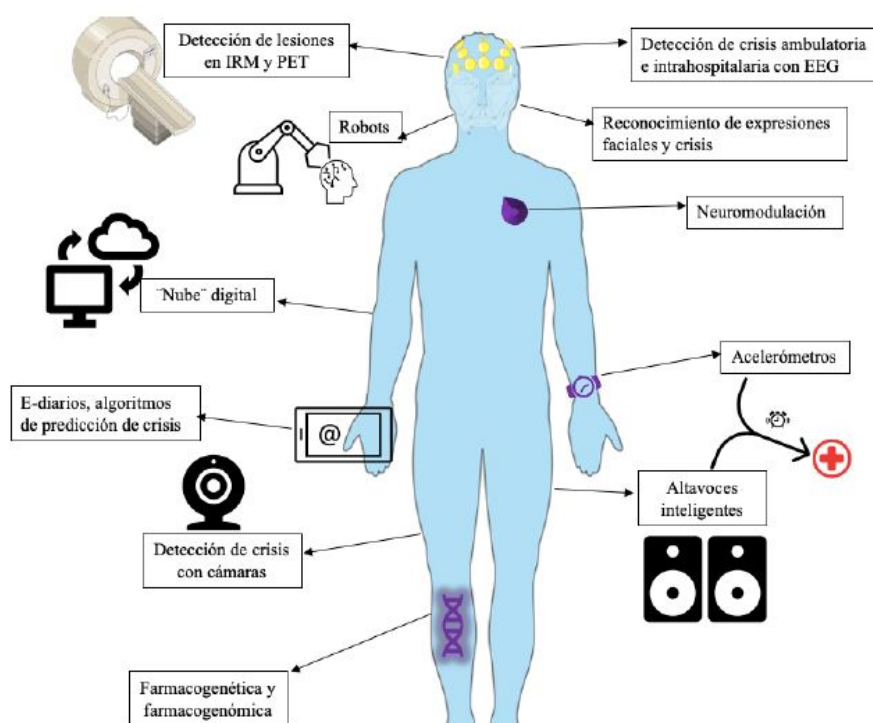


FIGURA 3
Inteligencia artificial en epilepsia

Otros beneficios de IA

Estimación de pronóstico de pacientes con epilepsia con IA

Se utilizó ML para predecir muerte temprana y tardía en epilepsia. Utilizaron registros médicos electrónicos; predijeron si un paciente tenía riesgo de mortalidad temprana y tardía. Los factores con impacto en desenlace de muerte tardía fueron causas médicas, sociales individuales, y relacionados con el tratamiento (atraso en inicio de FAC) (75).

Direcciones futuras

“Ómicas”

La medicina de precisión como herramienta para manejo del PCE posee diversas ramas cuyos desenlaces/manifestaciones clínicas se pueden estimar con exactitud (24). La biología de sistemas propone crear un modelo computacional y matemático de sistemas biológicos complejos (76,77). La epilepsia está en la categoría de “sistemas”. Este sistema de epilepsia se intenta integrar como un modelo biológico complejo de patrones establecidos, entre ellos la genética.

La metabolómica, se ha aplicado a tejidos de postoperados de cirugía de epilepsia en comparación con una espectroscopía de alta resolución- MRI, con genómica (análisis de chip de RNA (microarray), histopatología (interactoma celular, neovascularización y microlesiones)). Utilizando el abordaje de biología en sistemas en corteza de los PCE, se encontró evidencia demostrando alteraciones metabólicas en la arquitectura sináptica y neurovascular de los cerebros de PCE. Podría representar potencial biomarcador no-invasivo de epileptogénesis en el futuro y podría impactar su manejo y abordaje (78).

Estimación de desenlace quirúrgico

Un nomograma (diagrama de cálculo matemático) se desarrolló para estimar según las características del PCE el desenlace posquirúrgico si se reseca la ZE. Se estimó predecir libertad de crisis y clasificación de Engel 1 a los 2 años y a los 5 años después de cirugía. (79). El estudio multicéntrico de 846 pacientes iniciales validó a 604. El riesgo basal de Engel 1 fue 0,69 a los 2 años y 0,62 a los 5 años. En la cohorte de validación, los modelos demostrados tuvieron estadística para libertad de crisis de 0,60 y 0,61 para Engel 1. Se espera que este estudio se valide con cohortes prospectivas (79).

CONCLUSIONES

La IA es una rama tecnológica en auge en los últimos años. Las herramientas que provee para el médico a cargo de PCE representan una ventaja a favor del tratamiento y calidad de vida de los pacientes, así como un mejor entendimiento del comportamiento de esta enfermedad compleja.

Para las poblaciones de latinoamérica, sobre todo aquellas poblaciones marginadas o con pobre acceso a la salud de forma frecuente, estas medidas representan un método de atención médica continua. Como ejemplo, el uso de dispositivos ambulatorios de EEG continuo (aunque sea un solo canal) podría representar para nuestras poblaciones una posibilidad de remotamente vigilar, controlar la frecuencia y severidad de las crisis y llegar a la meta de mejorar la calidad de vida de los pacientes. Las posibilidades de este tratamiento son extensas y ofrecen flexibilidad para aquellos quienes más lo necesitan.

AGRADECIMIENTOS

Dr. David Steven, por las imágenes intraoperatorias proporcionadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Health Organization. Epilepsy: a public health imperative. Ginebra: World Health Organization; 2019. (Citado el 20 de octubre del 2020). Disponible en: https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/report_2019/en/
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-1077.
3. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001;42(10):1255–60.
4. Chauvel P, Gonzalez-Martinez J, Bulacio J. Presurgical intracranial investigations in epilepsy surgery. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2019; 1: 45–71. Doi: 10.1016/B978-0-444-64142-7.00040-0
5. Boling W, Aghakhani Y, Andermann F, Sziklas V, Olivier A. Surgical treatment of independent bitemporal lobe epilepsy defined by invasive recordings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(5): 533–8 . DOI: 10.1136/jnnp.2008.155291
6. Massot-Tarrús A, Steven DA, McLachlan RS, Mirsattari SM, Diosy D, Parrent AG, et al. Outcome of temporal lobe epilepsy surgery evaluated with bitemporal intracranial electrode recordings. *Epilepsy Res*. 2016;127:324–330. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2016.08.008
7. Aghakhani Y, Liu X, Jette N, Wiebe S. Epilepsy surgery in patients with bilateral temporal lobe seizures: A systematic. *Epilepsia*. 55(12):1892-901. DOI: 10.1111/epi.12856/
8. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 200;345(5):311–8. DOI: 10.1056/NEJM200108023450501
9. Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2010;89(2–3):310–8. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2010.02.007
10. Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, Sander JWAS. Sudden unexpected death in epilepsy: A review of incidence and risk factors. *Epilepsia*; 2005; 46: 54–61. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00411.x
11. Vaurio L, Karantzoulis S, Barr WB. The impact of epilepsy on quality of life. En: Chiaravalloti N, Goverover Y, editores. *Changes in the Brain*. New York: Springer; 2016. p. 167–87. (Citado el 20 de octubre del 2020). Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-98188-8_8
12. Acharya UR, Hagiwara Y, Adeli H. Automated seizure prediction. *Epilepsy Behav*. 2018; 88:251-261. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.09.030
13. Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare [Internet]. Vol. 2, *Nature Biomedical Engineering*. 2018; 2: 719–31. (Citado el 20 de octubre del 2020). Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41551-018-0305-z>
14. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine.. 2017;69:S36–40. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.011
15. Miller DD, Brown EW. Artificial Intelligence in Medical Practice: The Question to the Answer?. *Am J Med*. 2018;131(2):129-133. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.10.03
16. Moreno-Díaz R, Moreno-Díaz A. On the legacy of W.S. McCulloch. *Biosystems*. 2007;88(3):185-90. doi: 10.1016/j.biosystems.2006.08.010
17. Abraham TH. (Physio)logical circuits: The intellectual origins of the Mcculloch-Pitts neural networks. *J Hist Behav Sci*. Winter 2002;38(1):3-25. doi: 10.1002/jhbs.1094
18. Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation*. 2015;132(20):1920-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593

19. El-Hassoun O, Maruscakova L, Valaskova Z, Bucova M, Polak S, Hulin I. Artificial intelligence in service of medicine. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120(3):218-222. doi: 10.4149/BLL_2019_028
20. Abbasi B, Goldenholz DM. Machine learning applications in epilepsy. *Epilepsia*. 2019;60(10):2037-2047. doi: 10.1111/epi.16333
21. Ahmedt-Aristizabal D, Fookes C, Dionisio S, Nguyen K, Cunha JPS, Sridharan S. Automated analysis of seizure semiology and brain electrical activity in presurgery evaluation of epilepsy: A focused survey. *Epilepsia*. 2017;58(11):1817-1831. doi: 10.1111/epi.13907
22. Caudle K, Klein T, Hoffman J, Muller D, Whirl-Carrillo M, Gong L, et al. Incorporation of Pharmacogenomics into Routine Clinical Practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline Development Process. *Curr Drug Metab*. 2014;15(2):209-17. doi: 10.2174/1389200215666140130124910
23. Abul-Husn NS, Kenny EE. Leading Edge Perspective Personalized Medicine and the Power of Electronic Health Records. *Cell*. 2019;177:58-69. DOI:10.1016/j.cell.2019.02.039
24. Josephson CB, Wiebe S. Precision Medicine: Academic dreaming or clinical reality? *Epilepsia*. 2021;62 Suppl 2:S78-S89. doi: 10.1111/epi.16739
25. Weisdorf S, Zibrandtsen IC, Kjaer TW. Subcutaneous EEG Monitoring Reveals AED Response and Breakthrough Seizures. *Case Rep Neurol Med*. 2020;2020: 8756917. doi: 10.1155/2020/8756917.
26. Byteflies. We enable wearable health. Byteflies; 2019 . (Citado el 24 de enero del 2021). Disponible en: https://na.eventscloud.com/file_uploads/403e877cecc7b00791b8f387f15f49e0_Danneels_Byteflies-eHealth.pdf
27. Nasser M, Nurse E, Glasstetter M, Böttcher S, Gregg NM, Laks Nandakumar A, et al. Signal quality and patient experience with wearable devices for epilepsy management. *Epilepsia*. 2020;61 Suppl 1:S25-S35. doi: 10.1111/epi.16527
28. Duun - Henriksen J, Baud M, Richardson MP, Cook M, Kouvas G, Heasman JM, et al. A new era in electroencephalographic monitoring? Subscalp devices for ultra-long-term recordings. *Epilepsia*. 2020;61(9):1805-1817. doi: 10.1111/epi.16630
29. Tanner AEJ, Särkelä MOK, Virtanen J, Viertiö-Oja HE, Sharpe MD, Norton L, et al. Application of subhairline EEG montage in intensive care unit: Comparison with full montage. *J Clin Neurophysiol*. 2014;31(3):181-6. doi: 10.1097/WNP.0000000000000049
30. Ferrari LM, Ismailov U, Badier JM, Greco F, Ismailova E. Conducting polymer tattoo electrodes in clinical electro- and magneto-encephalography. *npj Flex Electron*. 2020 ;4(1). (Citado el 22 de diciembre del 2020) Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41528-020-0067-z>
31. Lockman J, Fisher RS, Olson DM. Detection of seizure-like movements using a wrist accelerometer. *Epilepsy Behav*. 2011;20(4):638-41. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.01.019
32. Villar JR, Menéndez M, Sedano J, de la Cal E, González VM. Analyzing accelerometer data for epilepsy episode recognition. In: *Advances in Intelligent Systems and Computing*. Springer Verlag; 2015. p. 39-48.
33. Beniczky S, Polster T, Kjaer TW, Hjalgrim H. Detection of generalized tonic-clonic seizures by a wireless wrist accelerometer: A prospective, multicenter study. *Epilepsia*. 2013;54(4):e58-61. doi: 10.1111/epi.12120
34. Elger CE, Hoppe C. Diagnostic challenges in epilepsy: seizure under-reporting and seizure detection. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):279-288. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30038-3
35. Vieluf S, Reinsberger C, Atrache R El, Jackson M, Schubach S, Ufongene C, et al. Autonomic nervous system changes detected with peripheral sensors in the setting of epileptic seizures. *Sci Rep*. 2020;10(1):11560. doi: 10.1038/s41598-020-68434-z
36. Goldenholz DM, Goldenholz SR, Romero J, Moss R, Sun H, Westover B. Development and Validation of Forecasting Next Reported Seizure Using e-Diaries. *Ann Neurol*. 2020;88(3):588-595. doi: 10.1002/ana.25812
37. Striano P, Minassian BA. From Genetic Testing to Precision Medicine in Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2020;17(2):609-615. doi: 10.1007/s13311-020-00835-4
38. Franco V, Perucca E. The pharmacogenomics of epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2015; 15(10):1161-70. doi: 10.1586/14737175.2015.1083424

39. Beniczky S, Rampp S, Asadi - Pooya AA, Rubboli G, Perucca E, Sperling MR. Optimal choice of antiseizure medication: Agreement among experts and validation of a web - based decision support application. *Epilepsia*. 2021;62(1):220-227. doi: 10.1111/epi.16763
40. Asadi - Pooya AA, Beniczky S, Rubboli G, Sperling MR, Rampp S, Perucca E. A pragmatic algorithm to select appropriate antiseizure medications in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2020;61(8):1668-77. DOI: 10.1111/epi.16610
41. Velis D, Plouin P, Gotman J, Da Silva FL. Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(2):379-84. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.00920.x
42. Emami A, Kunii N, Matsuo T, Shinozaki T, Kawai K, Takahashi H. Seizure detection by convolutional neural network-based analysis of scalp electroencephalography plot images. *Neuroimage Clin*. 2019;22:101684. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101684
43. Varsavsky A, Mareels I, Cook M. *Epileptic Seizures and the EEG*. Boca Ratón: CRC Press; 2016. (Citado el 20 de octubre del 2020). Disponible en: <https://www.taylorfrancis.com/books/epileptic-seizures-ecg-andrea-varsa-vsky-iven-mareels-mark-cook/10.1201/b10459>
44. González Otárula KA, Mikhaeil-Demo Y, Bachman EM, Balaguera P, Schuele S. Automated seizure detection accuracy for ambulatory EEG recordings. *Neurology*. 2019; 92(14):e1540-e1546. doi: 10.1212/WNL.00000000000007237
45. Sierra-Marcos A, Scheuer ML, Rossetti AO. Seizure detection with automated EEG analysis: a validation study focusing on periodic patterns. *Clin Neurophysiol*. 2015; 126(3): 456-62. doi: 10.1016/j.clinph.2014.06.025
46. Gotman J. Automatic seizure detection: improvements and evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990; 76(4):317-24. doi: 10.1016/0013-4694(90)90032-f.
47. Gotman J, Gloor P. Automatic recognition and quantification of interictal epileptic activity in the human scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1976;41(5):513-29. doi: 10.1016/0013-4694(76)90063-8
48. Scheuer ML, Wilson SB, Antony A, Ghearing G, Urban A, Bagić AI. Seizure Detection: Interreader Agreement and Detection Algorithm Assessments Using a Large Dataset. *J Clin Neurophysiol*. 2021;38(5):439-447. doi: 10.1097/WNP.0000000000000709
49. Acharya UR, Hagiwara Y, Adeli H. Automated seizure prediction. *Epilepsy Behav*. 2018;88:251-261. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.09.030
50. Del Gaizo J, Mofrad N, Jensen JH, Clark D, Glenn R, Helpert J, et al. Using machine learning to classify temporal lobe epilepsy based on diffusion MRI. *Brain Behav*. 2017;7(10):e00801. doi: 10.1002/brb3.801
51. Bennett OF, Kanber B, Hoskote C, Cardoso MJ, Ourselin S, Duncan JS, et al. Learning to see the invisible: A data - driven approach to finding the underlying patterns of abnormality in visually normal brain magnetic resonance images in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2019;60(12):2499-2507. doi: 10.1111/epi.16380
52. Kamiya K, Amemiya S, Suzuki Y, Kunii N, Kawai K, Mori H, et al. Machine Learning of DTI Structural Brain Connectomes for Lateralization of Temporal Lobe Epilepsy. *Magn Reson Med Sci*. 2016;15(1):121-9. doi: 10.2463/mrms.2015-0027
53. Gill RS, Hong SJ, Fadaie F, Caldairou B, Bernhardt BC, Barba C, et al. Deep convolutional networks for automated detection of epileptogenic brain malformations. In: *Lecture Notes in Computer Science*. New York: Springer Verlag; 2018. p. 490-7.
54. Hong SJ, Kim H, Schrader D, Bernasconi N, Bernhardt BC, Bernasconi A. Automated detection of cortical dysplasia type II in MRI-negative epilepsy. *Neurology*. 2014;83(1):48-55. doi: 10.1212/WNL.0000000000000543
55. Ahmed B, Brodley CE, Blackmon KE, Kuzniecky R, Barash G, Carlson C, et al. Cortical feature analysis and machine learning improves detection of "MRI-negative" focal cortical dysplasia. *Epilepsy Behav*. 2015;48:21-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.055
56. Coelho VCM, Morita ME, Amorim BJ, Ramos CD, Yasuda CL, Tedeschi H, et al. Automated online quantification method for 18F-FDG positron emission tomography/CT improves detection of the

- epileptogenic zone in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Front Neurol.* 2017;8:453. doi: 10.3389/fneur.2017.00453
57. Zijlmans M, Zweiphenning W, van Klink N. Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery *Nat Rev Neurol.* 2019;15(10):594-606. doi: 10.1038/s41582-019-0224-y
 58. Kini LG, Bernabei JM, Mikhail F, Hadar P, Shah P, Khambhati AN, et al. Virtual resection predicts surgical outcome for drug-resistant epilepsy. *Brain.* 2019;142(12):3892-3905. doi: 10.1093/brain/awz303
 59. Ho AL, Muftuoglu Y, Pendharkar A V., Sussman ES, Porter BE, Halpern CH, et al. Robot-guided pediatric stereoelectroencephalography: Single-institution experience. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;22(5):1-8. doi: 10.3171/2018.5.PEDS17718
 60. De Barros A, Zaldivar-Jolissaint JF, Hoffmann D, Job-Chapron A-S, Minotti L, Kahane P, et al. Indications, Techniques, and Outcomes of Robot-Assisted Insular Stereo-Electro-Encephalography: A Review. *Front Neurol.* 2020;11:1033. doi: 10.3389/fneur.2020.01033
 61. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2010; 51(5): 899-908. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x
 62. Lim SN, Lee ST, Tsai YT, Chen IA, Tu PH, Chen JL, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for intractable epilepsy: A long-term follow-up study. *Epilepsia.* 2007;48(2):342-7.
 63. Chang B, Xu J. Deep brain stimulation for refractory temporal lobe epilepsy: a systematic review and meta-analysis with an emphasis on alleviation of seizure frequency outcome. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(2):321-327. doi: 10.1007/s00381-017-3596-6
 64. Kim SH, Lim SC, Kim J, Son BC, Lee KJ, Shon YM. Long-term follow-up of anterior thalamic deep brain stimulation in epilepsy: A 11-year, single center experience. *Seizure.* 2017;52:154-161. doi: 10.1016/j.seizure.2017.10.009
 65. Herrera ML, Suller-Marti A, Parrent A, MacDougall K, Burneo JG. Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy: A Canadian Experience. *Can J Neurol Sci.* 2021;48(4):469-478. doi: 10.1017/cjn.2020.230
 66. González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(2):219-230. doi: 10.1016/j.nec.2018.12.005
 67. Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy Behav.* 2018;88S:2-10. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.06.032
 68. Mertens A, Raedt R, Gadeyne S, Carrette E, Boon P, Vonck K. Recent advances in devices for vagus nerve stimulation. *Expert Rev Med Devices.* 2018;15(8):527-539. doi: 10.1080/17434440.2018.1507732
 69. Lo WB, Chevill B, Philip S, Agrawal S, Walsh AR. Seizure improvement following vagus nerve stimulator (VNS) battery change with cardiac-based seizure detection automatic stimulation (AutoStim): early experience in a regional paediatric unit. *Childs Nerv Syst.* 2021;37(4):1237-1241. doi: 10.1007/s00381-020-04962-3
 70. Shenoy C, Alzahrani HA, Upton A, Kamath M V. Electrostimulation for refractory epilepsy: A review. *J Long Term Eff Med Implants.* 2016;26(3):253-260. doi: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.2016017569
 71. Skarpaas TL, Jarosiewicz B, Morrell MJ. Brain-responsive neurostimulation for epilepsy (RNS® System). *Epilepsy Res.* 2019;153:68-70. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.02.00
 72. Chen H, Dugan P, Chong DJ, Liu A, Doyle W, Friedman D. Application of RNS in refractory epilepsy: Targeting insula. *Epilepsia Open.* 2017;2(3):345-349. doi: 10.1002/epi4.12061
 73. Geller EB, Skarpaas TL, Gross RE, Goodman RR, Barkley GL, Bazil CW, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(6):994-1004. doi: 10.1111/epi.13740
 74. Nune G, DeGiorgio C, Heck C. Neuromodulation in the Treatment of Epilepsy *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17(10):375. doi: 10.1007/s11940-015-0375-0

75. Hrabok M, Engbers JDT, Wiebe S, Sajobi TT, Subota A, Almohawes A, et al. Primary care electronic medical records can be used to predict risk and identify potentially modifiable factors for early and late death in adult onset epilepsy. *Epilepsia*. 2021;62(1):51-60. doi: 10.1111/epi.16738
76. Breitling R. What is systems biology? *Front Physiol*. 2010;1:9. doi: 10.3389/fphys.2010.00009
77. Mahoney JM, Mills JD, Muhlechner A, Noebels J, Potschka H, Simonato M, et al. WONOEP appraisal: Studying epilepsy as a network disease using systems biology approaches. *Epilepsia*. 2019;60(6):1045-1053. doi: 10.1111/epi.15216
78. Wu HC, Dacht F, Ghoddoussi F, Bagla S, Fuerst D, Stanley JA, et al. Altered metabolomic-genomic signature: A potential noninvasive biomarker of epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(9):1626-1636. doi: 10.1111/epi.13848
79. Jehi L, Yardi R, Chagin K, Tassi L, Russo G Lo, Worrell G, et al. Development and validation of nomograms to provide individualised predictions of seizure outcomes after epilepsy surgery: A retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(3): 283-90. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70325-4

FINANCIAMIENTO

Beneficiario: No se recibió apoyo financiero en este estudio.

ENLACE ALTERNATIVO

<https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RNP/article/view/4231/4785> (pdf)