

# Pacientes operados de glioblastomas de alto grado en área motora y lenguaje con cirugía con estimulación transcortical comparado con cirugía convencional

Andrés Jaime A<sup>1</sup>, Cuahutemoc Gil Ortiz M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurocirugía del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE CDMX

\*Correspondencia: Dr Andrés Jaime A. Email: aj\_7neurocirugia@outlook.com

## Resumen

Los astrocitomas anaplásico y glioblastoma multiforme son los tumores cerebrales malignos más frecuentes en adultos. La localización de estos tumores en áreas elocuentes representan más del 80%. El tratamiento quirúrgico, requiere la resección funcional de esta lesión, disminuyendo el riesgo de secuelas y permitiendo tener una mejor funcionalidad.

**Objetivo:** conocer los resultados posoperatorios motores y del lenguaje en pacientes con gliomas de alto grado operados con estimulación transcortical comparada con la cirugía convencional.

**Material y Métodos:** se realizó un estudio retrospectivo observacional descriptivo, analítico con revisión de los casos con diagnóstico de glioma de alto grado en área elocuente (motora y de lenguaje) ya operados con estimulador transcortical y con cirugía convencional en el CMN "20 de Noviembre" del ISSSTE de 1 enero 2005 al 31 diciembre 2015; se compararon las mediciones preoperatorias del déficit motor, lenguaje y funcionalidad.

**Resultados:** se encontró que los pacientes con gliomas de alto grado en región motora existe diferencia estadísticamente significativa con  $p=0.013$  en aquellos que habían recibido estimulación referente al déficit y funcionalidad que presentan postquirúrgico, mientras que casos con lesiones en área de lenguaje no se encontró diferencia significativa.

**Conclusión:** la cirugía con estimulación transcortical en área elocuente, si mejora la funcionalidad y disminuye el déficit posquirúrgico en lesiones en área elocuente motora, para otras áreas amerita continuar en estudio.

**Palabras Clave:** *cirugía funcional, resección de gliomas de alto grado, tumores en áreas elocuentes, sobrevida en gliomas.*

Aceptado: 3 septiembre 2017

# Patients under going surgery with stimulation trasncortical compared with conventional surgery for glioblastomas of high grade motor area and language

## Abstract

Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytomas are more frequent in adult malignant brain in tumors. The location of these tumors in eloquent areas account for more than 80%.The surgical treatment, requires functional resection of this lesion, decreasing the risk of sequels and enabling to have better functionality.

**Objective:** to know the engines postoperative results and language in patients with high-grade gliomas operated transcortical stimulation compared with conventional surgery.

**Material and methods:** a descriptive, analytical observational retrospective study with review of the cases with a diagnosis of gliomas high-grade eloquent area (motor and language) already operated stimulator transcortical and conventional surgery in the National Medical Center "20 de Noviembre" of ISSSTE 1st. January 2005 to 31 December 2015; the preoperative measurements of the motor deficit, language and functionality were compared.

**Results:** we found that patients with gliomas of High-grade motor region there is statistically significant difference with  $p=0.013$  in those who had recived stimulation concerning the deficit and functionality that are post surgical, while cases with injuries areas of language not found significant difference.

**Conclusion:** surgery with transcortical stimulation in eloquent area, if it improves the functionality and reduces the deficit and functionality and reduces the deficit post surgical injury in motor eloquent area, for other areas deserves to continue in the study.

**Key words:** *functional surgery, resection of high grade gliomas, eloquent areas, survival in glioma tumors.*

## Introducción

El término *glioma* se refiere al tumor que se piensa que es de origen de células gliales e incluye tumores de astrocitos, según la clasificación de astrocitomas de la OMS grado I, II [astrocitoma] grado III [astrocitoma anaplásico], y IV [GBM], oligodendrogliomas, endimomas y gliomas mixtos<sup>1</sup>.

Aproximadamente, en Estados Unidos de Norte America cada año ocurren 13,000 muertes y 18,000 casos nuevos diagnosticados de tumores malignos de cerebro y del sistema nervioso central; en promedio el 77% de estos son gliomas cerebrales. La sobrevida de los glioblastomas, el tumor glial más común en

adultos, es pobre; con una sobrevida media de 3.5 meses aproximadamente en pacientes de 65 años o mayores. Cerca del 2% de los pacientes de 65 años o mayores y sólo el 30% menor de 45 años cuando son diagnosticados con GBM sobreviven por 2 años<sup>1</sup>.

Las manifestaciones neurológicas y sistémicas son constantes pero inespecíficos para el diagnóstico de GBM<sup>2</sup>. Con frecuencia los pacientes presentan aumento de la presión intracraneana (PIC), lo que conduce a cefalea, náuseas y vómito, visión borrosa o diplopía, somnolencia y crisis convulsivas; a la exploración se puede documentar paresias de músculos extraoculares, papiledema, anormalidades pupilares y disminución de los niveles de conciencia. La cefalea persistente y progresiva es distintiva de este tipo de tumores. Más de un tercio de los pacientes con glioblastoma multiforme presentan crisis convulsivas. Los déficits neurológicos son comunes y dependen de la localización y extensión infiltrativa del tumor. Estos déficits pueden ser focales o globales (alteraciones cognitivas y cambios de personalidad)<sup>2</sup>. En el manejo quirúrgico de tumores cerebrales primarios, la tendencia actual es hacia la resección extensa, lo que ha demostrado proveer un beneficio de mejor sobrevida. Los posibles beneficios de una resección extensa se deben comparar con el riesgo de perder funciones, lo cual ha demostrado disminuir sobre todo la sobrevida<sup>3</sup>. Por lo tanto, en pacientes con glioma de alto grado (anaplásicos y GBM) el manejo quirúrgico juega un papel muy importante dentro del tratamiento de los astrocitomas anaplásicos y glioblastomas multiformes; los principales objetivos de la neurocirugía para estos tumores son<sup>4</sup>:

1. Obtener tejido para el diagnóstico

2. Disminuir el efecto de masa
3. Reducir el volumen tumoral
4. Conservar la función

La estimulación eléctrica de la corteza puede ser utilizada para identificar la corteza sensitiva primaria, el área motora primaria y corteza esencial del lenguaje así como áreas de asociación funcional e importantes tractos subcorticales<sup>2</sup>. Debido a la confiabilidad de las técnicas de estimulación cortical y subcortical para mapeo transoperatorio, son herramientas para guiar la resección de tumores en regiones cerebrales cercanas a zonas elocuentes<sup>3</sup>. Existen dos caminos principales para saber previo a una cirugía que la resección será cerca de una importante área cortical funcional: por estudios de imagen y los síntomas del paciente. La presencia de déficits preoperatorios nos indica un tumor o anormalidad sobre o cerca de un área cortical funcional. Para un mapeo sensorial exitoso el paciente debe tener las funciones corticales somatosensoriales normales (propiocepción, tacto fino, discriminación de dos puntos) o sólo un déficit moderado sensorial. Para un mapeo cortical motor se requiere por lo menos una fuerza que venza la gravedad (grado tres o mejor). Si existe una hemiparesia severa (grado 1 o 2), el mapeo motor por estimulación cortical no es usualmente posible<sup>5,6</sup>. El grado de puntaje de la escala de funcionalidad de Karnofsky es un instrumento utilizado para valorar la funcionalidad física incluyendo la funcionalidad verbal y puede predecir el rango de sobrevida y la calidad de la misma en pacientes con glioblastomas multiformes<sup>7</sup>. Para la técnica de estimulación cortical se han utilizado dos tipos de electrodos bipolares:

- 1.El estimulador cortical de Ojemann (Radionics)
- 2.Estimulador cortical de P. Black (ELS Inc.)

Para considerar una resección óptima bajo esta técnica, deben tomarse en cuenta los límites del tumor y que las zonas elocuentes adyacentes etiquetadas con propiedad. El límite de resección suele ser a criterio del cirujano, teniendo en cuenta los siguientes conceptos: límite de seguridad de la resección en área motora y sensitiva: 0.5 - 1 cm lejos de región más cercana. Límite de seguridad área de lenguaje: 1 cm. Basado en estimulación subcortical de tractos descendentes en plano de resección<sup>8-10</sup>.

### Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo observacional descriptivo, comparativo en el que se revisaron expedientes de casos con diagnóstico de gliomas de alto grado en área elocuente motora y de lenguaje que fueron operados en el CMN "20 de Noviembre" del ISSSTE en el año del 1 enero 2005 al 31 de diciembre 2015 y se registraron las variables de interés. Los cuales se seleccionaron de acuerdo a los criterios de selección.

Se hicieron dos grupos, grupo "A" a los pacientes que fueron operados con estimulación transcortical con diagnóstico de glioma de alto grado en área elocuente motora y de lenguaje; el grupo "B" aquellos pacientes que fueron operados sin estimulación transcortical con diagnóstico de glioma de alto grado en área elocuente motora y de lenguaje. Se registraron las variables de interés (ver anexo B); se realizaron descripción de los datos demográficos de los pacientes. Se evaluarón las funciones cerebrales tanto motoras como de lenguaje en ambos grupos y se cotejaron. Se realizó un tipo de muestreo probabilístico, en donde se seleccionaron los pacientes por diagnóstico con gliomas de alto grado en área

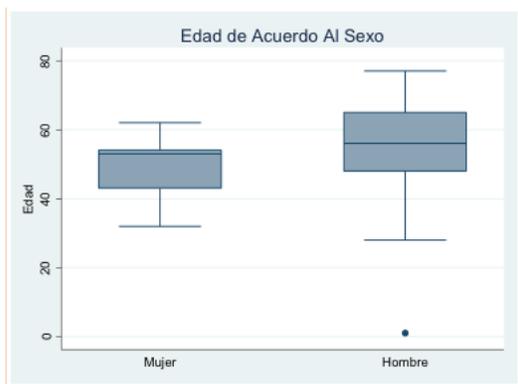
elocuente motora y de lenguaje; el tamaño de la muestra se realizó por conveniencia, por casos diagnosticados los cuales se obtuvieron 105 casos, ellos setuvieron que excluir 100 casos y se eliminaron 73, al final se tiene 32 casos, a pesar de ello, los pacientes al ser su mismo control se consideró la muestra de la siguiente manera 24 pacientes correspondieron al grupo A, para A 17 casos, pero se considero al sujeto como su mismo control, tomando como basal preoperatorio comparado con su estado posoperatorio; 16 pacientes.

### Resultados

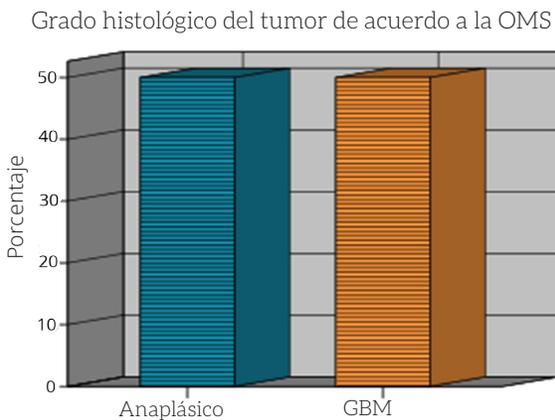
Al revisar los 105 expedientes se excluyó a 73 por no cumplir con los criterios quedando 32 casos. La información obtenida fue incorporada a una base de datos electrónica.

El 28% correspondieron al género femenino y el 72% al masculino, con un promedio de edad de 53 años ( $\pm 14.9$ ) (ver gráfica 1). El número de pacientes con diagnóstico de glioma anaplásico fueron 50%(16) de glioblastoma múltiple 50% (16) (ver gráfica 2), el 25%(8) se ubicó en área de lenguaje y 75%(24) se encontró en área motora. De los pacientes que fueron operados con estimulación se obtuvo el 68.8%(22) y el 31.3%(10) que no recibieron estimulación transcortical (ver gráfica 3). De todos los casos con diagnóstico histológico de glioma anaplásico fue del 68.8% (11) área motora y 31.3%(5) en área de lenguaje; mientras que se diagnóstico glioblastomoma multiforme (GBM) en 81.3%(13) en área motora (ver imagen 1) y 18.8%(3) en área de lenguaje (ver imagen 2). De acuerdo al área de elocuencia motora se reportaron el 75%, de estos tenían el 70.8% (17) operados con estimulación tanscortical y el 29.2%(7) sin estimulación; de todos los tumores en esta área que se les realizó estimulación, tenían

diagnóstico de glioma anaplásico en un 52.9%(9) y 47.1%(8) con GBM, mientras que todos los tumores sin estimulación en esta misma área se encontró el 28.6%(2) con diagnóstico de glioma anaplásico y 71.4%(5) con GMB.

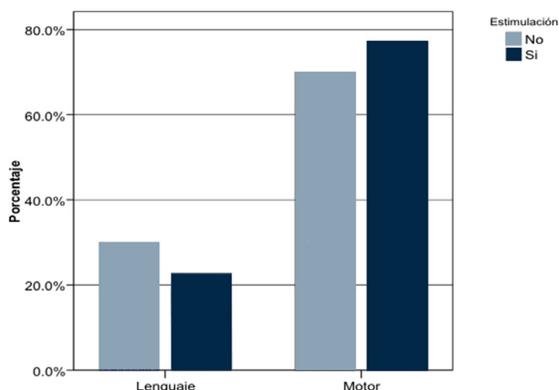


Gráfica 1. Promedio de edad de acuerdo al sexo de los pacientes con gliomas de alto grado, tratados quirúrgicamente C.M.N. "20 de Noviembre" del ISSSTE 2005 al 2015.



Gráfica 2. Clasificación del grado del tumor de gliomas según la OMS, en pacientes con dicha lesión en área eleocente motora y de lenguaje del C.M.N. "20 de Noviembre" del ISSSTE tratados quirúrgicamente en el 2005 al 2015

Casos con estimulación transcortical de acuerdo al área elocente



Gráfica 3. Gliomas de alto grado área elocente motora y de lenguaje tratados quirúrgicamente con estimulación transcortical y sin estimulación. C.M.N. "20 de Noviembre" del ISSSTE 2005 al 2015.

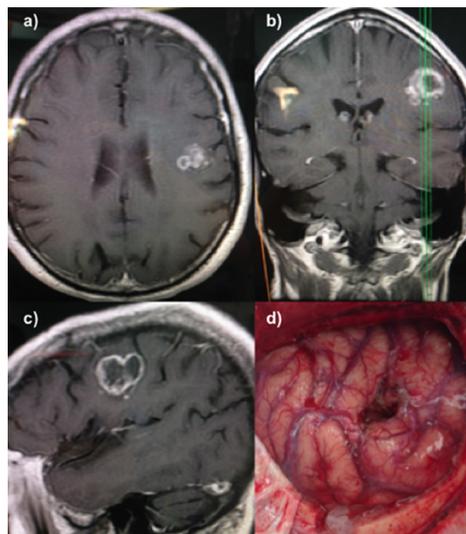


Imagen 1. Se observa resonancia magnética de encéfalo con gadolino, en corte axial a. Coronal b. y sagital c. En las que se observa lesión frontal izquierda, que refuerza en anillo con medio de contraste, a la cual se realizó estimulación transcortical en área motora.

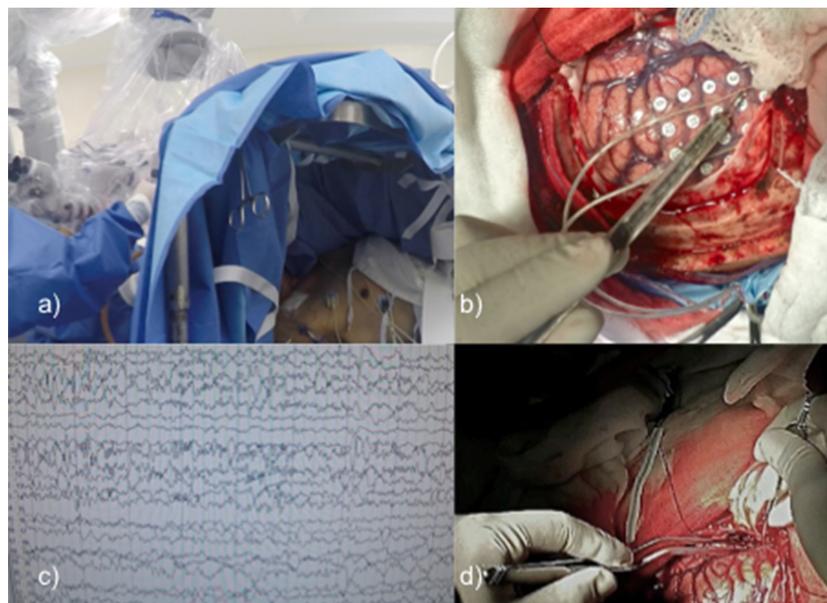


Imagen 2. Se puede observar el procedimiento que se lleva a cabo en pacientes con registro para la estimulación verbal y motora. a.La colocación de malla para mapeo b.Registro de electroencefalograma c.Para posteriormente delimitar las zonas funcionales y realizar la resección de la lesión.

Mientras que en el área de lenguaje se registro el 25% de los casos, de estos se les realizó estimulación al 62.5%(5) y sin estimulación el 37.5%(3); se obtuvo el 62.5%(5) eran anaplásicos y el 37.5%(3) fueron glioblastoma multiforme, por lo que se analizó de acuerdo a la estimulación transcortical, encontramos que en un 60%(3) de los tumores eran anaplásicos que no recibieron estimulación transcortical, el 40%(2) de este mismo grado si recibieron estimulación; mientras que los pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme el 100%(3) de los casos habían recibido estimulación (ver tabla 1).

Tabla 1. Se observa el número de casos de acuerdo al grado de tumor y cuales de ellos se les realizo estimulación transcortical de acuerdo al área de lenguaje, en los pacientes tratados en el C.M.N. "20 de Noviembre" del ISSSTE de 2005 al 2015.

Tabla 1. Grado de tumor dependiendo de la estimulación del área de lenguaje.

		Estimulación		Total
Grado de tumor		No	Si	No
Anaplásico	Frecuencia	3	2	5
	% de grado de tumor	60.0%	40.0%	100%
	%Estimulación	100%	40.0%	62.5%
	% del total	37.5%	25.0%	62.5%
GMB	Recuento	0	3	3
	% de grado de tumor	0%	100.0%	100.0%
	% de Estimulación	0%	60.0%	37.5%
	% del Total	0%	37.5%	37.5%
	Total N	3	5	8
	%	37.5%	62.5%	100%

La funcionalidad se midió con las pruebas con atelación comentadas, se detectó los casos con tumores en área motora que tenían déficit motor 100%(24), el cual se cuantificó en el estado preoperatorio de acuerdo a la escala de Daniel´s y en el posoperatorio de los pacientes (tabla 2), el 58.3%(14) de todos los casos presentó cambios en las funciones motoras comparado con el estado preoperatorios y posoperatorio, mientras que el 41.7%(10) presentaban cambio en el déficit motor, por lo que se cuantifico el grado de diferencia, existe una diferencia estadísticamente significativa de  $p=0.004$ , por lo tanto se estratificó en el grupo de pacientes que habían recibido estimulación comparados con los que no recibieron estimulación,

se halló discrepancia estadística significativa con una  $p=0.029$ , es decir si hay una diferencia en el déficit motor posoperatorio en aquellos pacientes que no reciben estimulación transcortical compara con los que si recibieron. De la misma manera a estos pacientes se evaluó el Karnofsky preoperatorio y posoperatorio ( tabla 3) de este grupo de pacientes con gliomas de alto grado en región motora encontrando una disparidad significativa, pues se estratifico de acuerdo a la estimulación transcortical, obteniendo una diferencia en estadística significativa con  $p=0.007$  en aquellos en donde no habían recibido estimulación, mientras que en aquellos que si recibieron se reportó una  $p=0.013$ .

Tabla 2. Déficit motor en pacientes con gliomas al alto grado en área motora

Escala de Daniel´s	Preoperatorio N (%)	Posoperatorio N(%)
Contracción sin movimiento		1(4.2%)
Movimiento completo pero sin oposición ni gravedad	1(4.1%)	1(4.2%)
El movimiento puede vencer la acción a la gravedad	0(0%)	5(20.8%)
Movimiento con resistencia parcial	10(41.7%)	10(41.7%)
Movimiento con resistencia máxima	13(54.2%)	7(29.2%)
Total	24/100%	24/100%

Déficit motor de acuerdo a la escala de Daniel´s cuantificó en el preoperatorio y posoperatorio de los pacientes tratados en el C.M.N. "20 de Noviembre" del ISSSTE de 2005 al 2015.

Tabla 3. Karnofsky en pacientes con gliomas de alto grado en área motora

Escala de Karnofsky	Preoperatorio		Posoperatorio	
	Frecuencia N	Porcentaje %	Frecuencia N	Porcentaje %
100	7	41.2	7	29.2
90	9	52.9	7	29.2
80	0	12.5	3	12.5
70	0	0	3	12.5
60	1	5.9	2	8.3
40	0	0	1	4.2
0	0	0	1	4.2
Total	24	100.00	24	100.00

En ésta tabla se observa el Karnofsky de los pacientes tratados en el C.M.N. "20 de Noviembre" del ISSSTE de 2005 al 2015; con gliomas de alto grado en área motora en el preoperatorio y posoperatorio.

Los casos con gliomas de alto grado localizados en mayor parte del área de lenguaje se cuantificó que el 50%(4) tenían afección motora y el otro 50% no tenía déficit motor, referente al déficit de lenguaje preoperatorio se encontró que el 12.5%(1) poseía afección del lenguaje y el 87.5%(7) no contaron con déficit de lenguaje; posterior a la cirugía se reportó que el 50% (4) de los pacientes no tuvieron cambios en la afección del lenguaje, mientras que el otro 50% si lo presentó, por lo que se estratificó de acuerdo a la realización de estimulación transcortical, en donde el 50%(2) de los casos con gliomas de alto grado en área de lenguaje no mostró afección de lenguaje posoperatoria que tuvieron estimulación transcortical y el otro 50%(2) manifestó afección de lenguaje y no recibió estimulación transcortical; mientras que el 75%(3) de los casos con déficit de lenguaje posoperatorio que recibieron estimulación transcortical y el 25%(1) de los casos con déficit posoperatorio no se les realizó estimulación transcortical, se realizaron pruebas de comparación de estas discrepancias en donde se reportó no existe diferencia significativa  $p=0.26$ , es decir no hay discordancia de afección del lenguaje en los pacientes con gliomas en alto grado en área elocuente comparando el preoperatorio con el posoperatorio, al igual de los pacientes que tenían afección de lenguaje y motora no hay diferencias significativas  $p=0.22$ , de estos se estratificó por la realización de estimulación transcortical en donde tampoco hay diferencia significativa con una  $p=0.36$ . Referente a la funcionalidad de estos pacientes se comparó el Karnofsky preoperatorio con el postoperatorio (ver tabla 4) y no se ubicó incongruencia, se estratificó por estimulación transcortical en el cual tampoco se reportan diferencias en estadística significativas con una  $p=0.33$ .

## Discusión

En la actualidad se recomienda de manera importante el realizar la resección de las lesiones tumorales dejando al paciente con la menor morbilidad posible.

En este estudio que realizamos consideramos un método práctico con menor costo el realizar una resección con estimulación transcortical, muchos autores consideran que tiene mejores resultados; además se seleccionaron los casos que ameritan la mayor resección posible de la lesión con el menor daño de las estructuras funcionales, en este estudio pacientes con diagnóstico de gliomas de alto grado, los cuales son el anaplásico y glioblastoma multiforme (GBM), el tratamiento deseado es aumentar la supervivencia con mayor calidad de la misma. En nuestro estudio encontramos que los pacientes que se realizan estimulación transcortical con lesiones en área motora si existe una diferencia en estadística significativa del Karnofsky del paciente, así como su funcionalidad y déficit motor posquirúrgico, mientras que en lesiones de este tipo en área de lenguaje no se encontró una diferencia significativa estadística en la funcionalidad del paciente. Es importante mencionar que el resultado final del paciente va a depender no sólo de la estimulación transcortical que se haya realizado en la cirugía, es de suma importancia el grado del tumor, es decir, en nuestro estudio de todos los tumores en área motora que se les realizó estimulación a pacientes con diagnóstico de glioma anaplásico 52.9%(9) y 47.1%(8) con GBM, mientras que todos los tumores sin estimulación en esta misma área se encontró que el 28.6%(2) con

diagnóstico de glioma anaplásico y 71.4%(5) con GBM, en tanto los casos con gliomas de alto grado en área de lenguaje, se halló mayor porcentaje de pacientes con GBM que recibieron estimulación en comparación con los que no, se deduce considerar como una variable confusora, por desgracia en este estudio existen múltiples variables de este tipo, sólo para controlar esto se estratificaron y se tomaron en cuenta; sin embargo, hubo limitaciones pues varios de los casos se tuvieron que eliminar, quedándonos pocos pacientes con cirugía y estimulación transcortical en gliomas de alto grado en área de lenguaje, a pesar de que el sujeto de estudio era su mismo control para su valoración preoperatoria y posoperatoria del déficit neurológico, así como su Karnofsky, no se pudo hacer otro tipo de análisis que pudiera predecir el comportamiento de ciertos factores que nos permitiría valorar el tipo de paciente que presentara mejores resultados a dicha cirugía. Con todo dentro de los resultados que encontramos comparado con la literatura no existen muchas discrepancias, así nos concede sugerir en nuestra institución se realice con frecuencia este procedimiento con estos pacientes y con ello nos permita discernir y predecir el tipo de paciente que responderá de mejor manera; esto se juzga debido a que en nuestro estudio, encontramos la influencia del grado del tumor, el déficit preoperatorio del paciente y la edad del paciente, lo que favorecería a tener menor morbilidad y contar con una mejor

calidad de vida, todo esto tendría impacto en los sistemas de salud, pues disminuiría el número de días de estancia hospitalaria, así como los gastos que con lleva la manutención del paciente y cuidados por parte de los familiares; además mencionar que en nuestra institución tenemos los servicios de rehabilitación sobrecargados por este tipo de pacientes que presenta secuelas neurológicas importantes cuando no se lleva a cabo este tipo de cirugía, por precedente este tipo de cirugía debe emplearse de manera usual en nuestra institución.

### Conclusión

Los gliomas de alto grado tienen una gran morbilidad y mortalidad, pero sobre todo afecta la calidad de vida del paciente, siendo el mejor beneficio para este la resección completa, sin lesionar estructuras importantes, principalmente cuando se encuentra en áreas funcionales, en consecuencia la funcionalidad del paciente disminuye, aumentando todo tipo de comorbilidad, por eso concluimos que la cirugía con estimulación transcortical en pacientes con este diagnóstico en áreas elocuentes mejoran la calidad de vida, luego el déficit posquirúrgico, por lo que sugerimos que este procedimiento de se debe realizar más frecuente en nuestra institución y continuar con esta línea de investigación, debido a que a largo plazo mejorará la sobrevida, la calidad de la misma y disminuirá los gastos en el sistema de salud.

## Referencias

1. Quiñones Hinojosa A, Kosztowski T, Brem H. Malignant gliomas: anaplastic astrocytoma, glioblastoma multiforme, gliosarcoma. In Gaertner R, editor. Youman's Neurological Surgery. Philadelphia: Elsevier Saunders 2011; 1327-40.
2. Ray-Chaudhury A. Pathology of glioblastoma multiforme. In Ray SK, editor. Glioblastoma Springer 2010; 77-84.
3. Celix M, Silbergeld D. Intraoperative cortical mapping techniques and limitations. In Richard W. Byrne MD, editor. Functional mapping of the cerebral cortex safe surgery in eloquent brain. Chicago: Springer 2016; 63-76.
4. Martino Juan, Gómez Elsa, Marco de Lucas Enrique, Martínez Marian, Roberto Ocon, Valle-Folgueral José Manuel, et al. Controversias en el tratamiento de los gliomas OMS grado II localizados en áreas elocuentes: revisión de la bibliografía reciente. Neurocirugía 2012;23(2):70-8
5. Marcos S. Tatagiba MP. Intraoperative brain mapping. In Ramina RdAPHPTM, editor. Samii's essentials in neurosurgery. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2014; 87-102.
6. Silbergeld JMCaDL. Intraoperative cortical mapping techniques and limitations. In Byrne RW, editor. Functional mapping of the cerebral cortex. Springer international publishing Switzerland 2016;63-76.
7. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of carcinoma. Cancer 1948;1: 634-56.
8. Skirboll S, Ojemann G, Berger M, Lettich E, Winn H.: Functional cortex and subcortical white matter located within gliomas. Neurosurgery 1996; 38(4): 678-85
9. Haglund M, Berger M, Ojemann G.: Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. Neurosurgery 1994; 34: 567-76.
10. Berger NSaMS. Intraoperative cortical stimulation and the value of negative mapping. In Byrne RW, editor. Functional mapping of the cerebral cortex. Switzerland: Springer International Publishing 2016;209-18.

---

Artículo sin conflicto de interés

---

© Archivos de Neurociencias