

Epilepsia refractaria

Refractory epilepsy

Germán Reyes Botero, Carlos Santiago Uribe

RESUMEN

La epilepsia refractaria o farmacorresistente es una condición frecuente en nuestra práctica neurológica cotidiana. Se considera que aproximadamente el 30% de pacientes con epilepsia de cualquier tipo van a persistir con crisis epilépticas a pesar de la terapia farmacológica. La definición de epilepsia farmacorresistente ha sido motivo de controversia entre los grupos de investigación a lo largo de las últimas décadas. La nueva propuesta de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) para definir la falla del tratamiento médico y facilitar la selección de pacientes candidatos a procedimientos quirúrgicos es un gran avance hacia un mejor tratamiento para esta población. El objetivo del presente artículo es dar pautas que le permitan al neurólogo clínico identificar a los pacientes con epilepsia refractaria y dirigir los estudios diagnósticos que permitan seleccionar aquellos candidatos a un procedimiento quirúrgico curativo o paliativo. El éxito de dichos procedimientos está condicionado por la precisión diagnóstica en el protocolo prequirúrgico, donde el neurólogo desempeña un papel fundamental.

PALABRAS CLAVES. Fármacos antiepilépticos, epilepsia refractaria, cirugía de la epilepsia, la epilepsia refractaria, epilepsia del lóbulo temporal, la epilepsia intratable.

(Germán Reyes Botero, Carlos Santiago Uribe. Epilepsia refractaria. Acta Neurol Colomb 2010;26:34-46).

SUMMARY

Drug resistant epilepsy is a very frequent condition seen at our clinical practice. Despite of antiepileptic drugs about 30% of patients suffering from epilepsy will continue having seizures even if they are in combined schemes. The definition of pharmacoresistant epilepsy is subject of current controversy between research groups. However, the International League against Epilepsy (ILAE) has published recently a new consensus proposal defining drug resistant epilepsy. This new definition permits to select the group of patients that could be candidates to surgery. The aim of this review is to guide neurologists on the selection of patients suffering from drug resistant epilepsy and to describe the main diagnosis procedures needs as preoperative assessment.

KEY WORDS. Antiepileptic drugs, drug-resistant epilepsy, epilepsy surgery, refractory epilepsy, temporal-lobe epilepsy, untreatable epilepsy.

(Germán Reyes Botero, Carlos Santiago Uribe. Refractory epilepsy. Acta Neurol Colomb 2010;26:34-46).

Recibido: 25/01/10. Revisado: 7/02/10. Aceptado: 1/03/10.

Germán Reyes Botero, Residente de neurología clínica, Universidad de Antioquia., Carlos Santiago Uribe. Neurólogo y profesor de neurología clínica. Universidad de Antioquia.

Correo electrónico: germanreyes77@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es la alteración neurológica más frecuente en la población general después de la cefalea. Se calcula que aproximadamente 50 millones de personas en el mundo padecen epilepsia, de los cuales el 75% se encuentran en los países en vía de desarrollo (1). La prevalencia en estas naciones se ha calculado entre 15-20 por 1.000 habitantes, comparada con los países desarrollados, donde es de 4-7 por 1.000 habitantes (2). El estudio neuroepidemiológico colombiano publicado en 2003 reportó una prevalencia de 10,3 (95% CI: 8,5-13,0) lo cual significa que en nuestro país viven aproximadamente 400 mil personas con epilepsia activa (3). Una reciente revisión sistemática de la literatura analizó los estudios de prevalencia de epilepsia en los Estados de América Latina, encontrando una media de 17,8 (6-43,2) por 1.000 habitantes y un rango de incidencia de 77,7-190 x 100.000 personas al año. Sin embargo, dichos estudios son muy heterogéneos metodológicamente, limitando en gran parte el análisis por grupos de pacientes, tipos de epilepsia y diferencias entre las áreas rurales y urbanas (4). Cifras similares han sido publicadas en investigaciones realizadas en poblaciones similares geopolíticamente a la nuestra como Brasil y México (5, 6).

Desde el punto de vista epidemiológico se estima que nuestra población cuenta con una alta proporción de pacientes con epilepsia sintomática y secundaria, comparativamente con la idiopática. Este hecho podría explicarse por la alta prevalencia en nuestro medio de condiciones que predisponen al desarrollo de epilepsia como consecuencia de la ausencia de programas de salud efectivos dirigidos a garantizar las condiciones de higiene, la prevención de complicaciones perinatales, infecciones, traumatismos y parasitosis (7-9). A este respecto sería importante realizar un estudio en nuestro país para corroborar lo anterior. Generalmente se trata de personas jóvenes, quienes ven limitada su calidad de vida y su desempeño productivo en la sociedad, como lo demuestran reportes de centros de rehabilitación para pacientes con enfermedades neurológicas (9).

De otro lado, en países desarrollados se han reportado estudios poblacionales donde la epilepsia idiopática representa entre el 54-65% de los pacientes. Las causas sintomáticas más frecuentes son la enfermedad cerebrovascular, los tumores

cerebrales y las enfermedades neurodegenerativas, relacionadas con el aumento del grupo mayor de 60 años en esos Estados (10). Proporcionalmente, en ellos se ha reportado una mayor frecuencia de crisis epilépticas de tipo focal (55%) comparadas con las de tipo generalizado (45%).

EL PROBLEMA DE LA REFRACTARIEDAD

En los últimos 20 años el tratamiento de los pacientes con epilepsia ha evolucionado considerablemente. El desarrollo de fármacos antiepilépticos nuevos y más seguros, y el uso cada vez más frecuente de la cirugía como medio terapéutico o paliativo, representan los mayores avances en este campo. Sin embargo, otros retos y discusiones se plantean con la aparición de estas nuevas estrategias terapéuticas. Tal vez la cuestión más compleja está relacionada con la epilepsia refractaria al tratamiento médico, su aproximación quirúrgica y farmacológica.

En general, cuando se inicia un tratamiento antiepiléptico independiente del tipo de crisis la posibilidad de estar libre de convulsiones durante el primer año es alrededor del 60-70%. En el caso de no obtener un control total de la enfermedad la adición de un nuevo medicamento aumenta una probabilidad del 10% más de alcanzar un estado libre de crisis. Si a pesar de esto el paciente persiste con crisis epilépticas el porcentaje de mejoría que adiciona el uso de un tercer anticonvulsivante no va más allá del 5% (11). Ello ha permitido concluir que uno de los factores predictivos para desarrollar epilepsia refractaria es la inadecuada respuesta inicial a los fármacos y la frecuencia de convulsiones antes del tratamiento.

Actualmente existen 21 medicamentos anticonvulsivantes autorizados para el uso clínico. En general los anticonvulsivantes de primera línea comparten un porcentaje de respuesta similar y la diferencia más importante entre ellos es la aparición de efectos adversos, los cuales deben considerarse siempre al momento de iniciar el tratamiento o cuando se emplean esquemas de tratamiento combinados. El estudio Sanad adelantado en el Reino Unido analizó la efectividad y tolerancia de anticonvulsivantes de segunda generación (lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato) en pacientes con epilepsia sintomática e idiopática comparados con la terapia de primera generación (carbamazepina, valproato de sodio).

Los resultados sugieren que el valproato de sodio es la mejor opción para cualquiera de los tipos de epilepsia generalizada o difícil de clasificar y que la lamotrigina es una alternativa de primera línea para las crisis focales (12).

La definición del término “epilepsia refractaria” o “epilepsia farmacorresistente” continúa siendo motivo de extensa controversia y ha sido ampliamente discutida en una reciente propuesta de la ILAE (13, 14). Lo anterior propone un marco de trabajo en dos fases para clasificar la epilepsia como farmacorresistente. De una parte, deben haberse utilizado medicamentos con indicación demostrada para el tipo de epilepsia tratada a dosis terapéuticas. El estado libre de crisis es el periodo de tiempo máximo que alcanza un paciente sin presentar episodios convulsivos una vez iniciado el tratamiento. Éste debe ser por lo menos tres veces el periodo intercrisis promedio de dicho paciente; en caso de ser el intervalo máximo libre de crisis menor a cuatro meses, éste debe permanecer sin crisis durante doce meses para poder considerarse que ha alcanzado un estado libre de crisis.

De esta manera, se considera refractario a terapia médica aquel paciente que haya utilizado al menos dos anticonvulsivantes con indicación y dosis adecuadas en monoterapia o politerapia sin alcanzar un estado libre de crisis. La aplicación clara de estas definiciones y conceptos en la práctica clínica permitirán seleccionar a los candidatos a terapias no farmacológicas. Ha de anotarse que la aplicación de esta propuesta en nuestro medio presenta dificultades adicionales debido al limitado acceso a los anticonvulsivantes de segunda generación para la mayoría de los pacientes, lo cual demora el diagnóstico de refractariedad con el riesgo adicional de exposición a efectos adversos por medicamentos.

En un paciente que ha recibido tres medicamentos de primera línea y no presenta un adecuado control de crisis, la posibilidad de éxito de la terapia médica es mínima y requiere considerarse una opción quirúrgica paliativa o curativa (6, 15, 16). El periodo de tiempo establecido con el fin de definir el estado de refractariedad es arbitrario y representa el tiempo necesario para instaurar y evaluar la respuesta a varios fármacos de primera línea y terapias combinadas (17, 18); de manera general se ha estimado en alrededor de dos años, pero depende claramente del tipo de

epilepsia, la causa subyacente, las frecuencias de crisis y las condiciones descritas (6, 19). Es decir, la refractariedad temprana al tratamiento médico es un factor pronóstico a largo plazo para predecir la posibilidad de estar libre de crisis. Aquellos pacientes que rápidamente se muestran refractarios al tratamiento con múltiples fármacos posiblemente no hallen mayores beneficios al seguir adicionando medicamentos anticonvulsivantes. De otra parte, la adición de múltiples medicamentos aumenta la posibilidad de interacciones farmacológicas y efectos adversos los cuales en algunos casos tienen consecuencias significativas en la calidad de vida.

Es indispensable evaluar permanentemente el beneficio en el control de las crisis de epilepsia aportados por un medicamento, con respecto a sus efectos adversos y tolerabilidad. Es importante recordar que la epilepsia activa y refractaria tiene una alta morbilidad asociada a las crisis epilépticas así como también riesgo de mortalidad por muerte súbita relacionada a la epilepsia sudep (*sudden unexpected death epilepsy patient*), calculado en aproximadamente el 1% anual en el grupo de pacientes evaluados para cirugía de epilepsia (19, 20). A pesar del creciente interés que en los últimos años ha despertado la relación entre muerte súbita y epilepsia no controlada, aún no es claro el mecanismo por el cual este fenómeno se produce. Sin embargo, estudios retrospectivos han identificado factores de riesgo para muerte súbita relacionada con epilepsia, como el de hombres jóvenes con epilepsia mal controlada (21).

Se ha considerado que los pacientes con formas idiopáticas generalizadas (p. ej. epilepsia mioclónica juvenil, ausencias de la infancia, tónico-clónica generalizada del despertar), tienen una mayor tasa de control total de crisis con tratamiento médico comparado con los pacientes que sufren epilepsia sintomática o criptogénica. Un estudio prospectivo con seguimiento durante más de 10 años demostró que el porcentaje de convulsiones recurrentes era mayor en epilepsia sintomática y criptogénica comparado con el grupo de pacientes con epilepsia idiopática (40% frente a 26%, $p = 0,004$) (22). Se ha establecido que aproximadamente el 30% de pacientes en el primer grupo son refractarios al tratamiento médico con múltiples anticonvulsivantes y posiblemente sean candidatos para procedimientos quirúrgicos curativos o paliativos.

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA MANEJO QUIRÚRGICO

La indicación quirúrgica debe considerarse no solamente a la luz del número de crisis convulsivas mensuales sino también evaluando los efectos adversos producidos por la medicación anticonvulsivante. Estudios iniciales muestran mejores resultados cuando la cirugía se realiza antes de los 40 años; sin embargo, la decisión debe tomarse en cada caso particular debido a la reciente evidencia de buenos resultados por encima de dicho límite (23).

La selección de pacientes refractarios a terapia médica candidatos a tratamiento quirúrgico precisa de un manejo interdisciplinario. Esta evaluación entre neurólogo, epileptólogo, neuropsicólogo, neurofisiólogo, neurorradiólogo y neurocirujano es indispensable para determinar los factores predictores de pronóstico postoperatorio. Así mismo, dichos pacientes requieren un periodo de seguimiento a largo plazo para evaluar el resultado de la cirugía y el control de la administración de fármacos anticonvulsivantes. Las indicaciones más reconocidas para la cirugía son la refractariedad al tratamiento médico y la aparición de crisis convulsivas con gran impacto social e incapacidad física.

A pesar de la implementación de avanzadas técnicas neuroquirúrgicas y la juiciosa selección de pacientes para cirugía de epilepsia, el porcentaje de pacientes en estado libre de crisis al primer año postoperatorio es de aproximadamente 60-70% para epilepsia del lóbulo temporal y 30-40% en epilepsia extratemporal. Por lo tanto, existe un gran porcentaje de aquellos en quienes la cirugía tiene principalmente un fin paliativo, dirigido a disminuir el número de crisis epilépticas y el consumo de medicamentos.

Actualmente se ha mencionado la necesidad de adaptar los protocolos internacionales para la cirugía de epilepsia a las condiciones reales de los países en desarrollo. Ello favorecería la realización de dichos procedimientos a un mayor número de pacientes sin alterar los resultados postoperatorios a largo plazo (24). Estos grupos deberían dirigir los esfuerzos a la identificación y tratamiento de tres tipos de dolencias: epilepsia del lóbulo temporal por esclerosis mesial hipocámpal, epilepsia sintomática (lesional) y epilepsias catastróficas de la infancia. Los procedimientos más frecuentemente utilizados en ese contexto son la resección anterior del lóbulo

temporal (amigdaló-hipocampectomía), lesionectomía y callosotomía.

EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA

Una vez establecida la necesidad de intervención quirúrgica los pacientes deben ser sometidos a una exhaustiva evaluación diagnóstica con el fin de precisar el origen y las vías de diseminación de la actividad eléctrica anormal. Pese a la disponibilidad de métodos de monitoreo electroencefalográfico y técnicas avanzadas de neuroimágenes, actualmente no se dispone de una herramienta de laboratorio que permita delimitar claramente el área epileptogénica, es decir, el sitio donde se origina la alteración eléctrica que produce la epilepsia (25).

El registro electroencefalográfico muestra el área irritativa correspondiente al tejido cerebral causante de la actividad anormal interictal (ondas agudas, espigas) y se considera que está en contacto con el área epileptogénica. Aún no es claro cuál es el origen de las descargas interictales, y estudios experimentales tratan de determinar si éstas tienen una función protectora la cual evita la diseminación de ritmos eléctricos anormales originados en la zona epileptogénica subyacente. El área epileptogénica podría tener una manifestación eléctrica caracterizada por la aparición de ritmos de alta frecuencia y baja amplitud (ritmos gama), difícilmente vistos en el registro convencional de electroencefalografía por dificultades en la tasa de muestreo (*sampling rate*). El área sintomática es la zona que produce las manifestaciones clínicas de la crisis epiléptica y puede estar en contacto o a distancia de la zona epileptogénica. Esto se explica por las conexiones corticales existentes entre las diversas regiones. Por ejemplo, las manifestaciones motoras de una crisis de origen temporal se explican por la rápida diseminación de la actividad eléctrica entre el área epileptogénica temporal y el área sintomática frontal (26).

La evaluación integral del paciente candidato a cirugía debe realizarse idealmente por un grupo de especialistas familiarizados con este tipo de problema y bajo protocolos y guías de manejo acordes con las exigencias actuales. Aproximadamente la mitad de los pacientes evaluados con los protocolos prequirúrgicos de los centros internacionales de epilepsia son sometidos a intervención quirúrgica.

El objetivo de dicha evaluación es determinar si existe evidencia de un único foco epiléptico, determinar sus vías de diseminación y su relación con una posible lesión estructural en la resonancia magnética. Los elementos básicos de la evaluación preoperatoria para los pacientes con epilepsia refractaria son:

- Historia clínica y examen neurológico completo.
- Resonancia magnética cerebral de alta resolución (mayor o igual a 1,5 T).
- Evaluación neuropsicológica y neuropsiquiátrica.
- Video de telemetría EEG con registro ictal.
- Test de dominancia de lenguaje (test de Wada, neuropsicología, resonancia funcional).

Telemetría video EEG

El electroencefalograma de superficie constituye la base de la evaluación de estos pacientes. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad para distinguir la epilepsia de otros tipos de trastornos paroxísticos es limitada. Algunos estudios sugieren que la sensibilidad se halla en un rango entre 25-55%. Aproximadamente el 10% de los pacientes con epilepsia nunca muestran alteraciones en el EEG de superficie (27, 28). Para tratar de disminuir el alto porcentaje de falsos negativos presentados con esta técnica deben utilizarse procedimientos como la privación de sueño, la hiperventilación, la fotoestimulación y el registro prolongado que incluya un periodo de sueño y vigilia. Los protocolos de registro de EEG con el sistema 10-20 son los más usados, teniendo en cuenta el ser necesario incluir electrodos esfenoideales superficiales para el estudio del lóbulo temporal.

Es importante anotar que la presencia de anomalías epileptiformes en el EEG no determina directamente el diagnóstico de epilepsia. Se ha publicado un estudio demostrando la presencia de anomalías epileptiformes en el 0,5% de adultos jóvenes sanos sin historia de epilepsia. Este porcentaje aumenta hasta el 4% en la población infantil sana y hasta el 30% en pacientes con patología intracraneana de cualquier causa (vascular, tumoral, traumática, malformaciones) (28).

La telemetría EEG es una técnica que permite analizar simultáneamente la semiología y al mismo tiempo

el electroencefalograma que la acompaña, siendo indispensable para determinar la naturaleza epiléptica en los casos donde existen dudas diagnósticas o cuando los hallazgos clínicos y radiológicos no son completamente concluyentes. Además permite identificar diversos tipos de crisis clínicas y eléctricas en un mismo paciente. Esto tiene particular interés en los eventos en donde se presentan crisis epilépticas y además episodios paroxísticos no epilépticos (hasta en el 20% de pacientes con epilepsia). La claridad en la coexistencia de estos dos tipos de crisis es indispensable antes de tomar decisiones terapéuticas.

A pesar de los avances técnicos con respecto al desarrollo de nuevos equipos que permiten el registro continuo de video y EEG, poco se conoce aún acerca de los generadores cerebrales de estas señales. La mayoría de señales analizadas en el EEG de superficie corresponden a la sumatoria de potenciales excitatorios o inhibitorios postsinápticos de las dendritas de neuronas del cortex superficial, mientras que los generadores profundos producen poco o ningún cambio en este tipo de registro.

Existen varias manifestaciones eléctricas ictales en el electroencefalograma de superficie: los ritmos de alta frecuencia (alfa, beta y gama), la lentificación del ritmo de fondo, las puntas, las ondas agudas y el decremento eléctrico. Sin importar cuál sea el patrón eléctrico, todas las crisis focales tienen una característica que ayuda a identificarlas, se trata de la evolución del patrón eléctrico en frecuencia, amplitud, morfología y propagación. Más de la mitad de las crisis focales se inician con descargas sinusoidales más frecuentemente que con espigas repetitivas. Los cambios iniciales en el electroencefalograma de superficie durante una crisis focal son la actividad beta unilateral o bilateral (crisis tónicas), ritmo teta unilateral (epilepsia mesial temporal), espigas unilaterales o bilaterales. En contraste con las crisis generalizadas, las focales complejas más comúnmente se inician con ritmos benignos sinusoidales que con espigas repetitivas.

La duración del registro de telemetría depende de la calidad de la información obtenida y debe evaluarse diariamente. Los pacientes con episodios clínicos infrecuentes, menor a uno por semana, requieren disminución de la dosis de medicamentos para aumentar la posibilidad de registro de uno de ellos. Una vez registrados dos o tres de los episodios habituales des-

critos por el paciente y la familia, puede considerarse suficiente para proceder al análisis.

La recomendación de la ILAE para el registro prolongado de EEG incluye las siguientes indicaciones (29):

- Diagnóstico diferencial de episodios neurológicos paroxísticos.
- Diferenciación entre parasomnias y epilepsia nocturna.
- Estudio de episodios paroxísticos no epilépticos.
- Caracterización clínica y eléctrica de crisis epilépticas.
- Cuantificación de la frecuencia ictal.
- Evaluación para candidatos a cirugía de epilepsia.
- Monitoreo de estatus epiléptico (convulsivo, no convulsivo y eléctrico).
- Identificación de descargas epilépticas/estatus relacionadas con el sueño, en niños.

Indicaciones de monitoreo intracraneano

Algunos pacientes con epilepsia refractaria requieren métodos de evaluación invasivos para determinar el origen de la actividad epileptiforme. Las indicaciones más frecuentes son la identificación de múltiples áreas epileptogénica, como en el caso de la esclerosis mesial temporal bilateral, las lesiones focales en cortex elocuente (lo cual permite realizar un mapa funcional mediante estimulación eléctrica), y en aquellos con evidencia de foco eléctrico epileptiforme regional sin alteraciones en la resonancia magnética. Existen dos tipos de dispositivos para el registro eléctrico intracraneano: los electrodos profundos intraparenquimatosos y las mantas y cintillas de registro que se ubican en el espacio subdural. Los electrodos profundos son sensores con múltiples contactos implantados mediante guía esterotáxica. Los electrodos subdurales pueden ser cintillas de 4-8 discos de platino separados por 10 mm o mantas con 12, 16, 20, 32 ó 64 contactos. La decisión acerca del tipo de dispositivo de registro y la localización debe tomarse en conjunto según la experiencia del neurocirujano y la hipótesis del neurofisiólogo (30).

Los registros con cintillas de 8 contactos subtemporales bilaterales insertados a través del abordaje de agujeros de trepanación (*burr holes*) frontotemporales son utilizados principalmente cuando las descargas eléctricas anormales se originan en el lóbulo temporal pero es imposible determinar la lateralidad con el EEG de superficie. En el caso de la epilepsia del lóbulo frontal se usa el registro mediante mantas de contactos en el área motora suplementaria, el lóbulo paracentral y la región interhemisférica para determinar la lateralidad del origen eléctrico.

Sin embargo, al tratarse de un procedimiento invasivo, tiene una morbilidad y una mortalidad asociadas que deben ser explicadas al paciente y la familia. Desde el punto de vista quirúrgico la posibilidad de eventos adversos intraoperatorios depende del tipo de implantación (hematoma, fístula de líquido cefalorraquídeo, déficit neurológico transitorio o permanente). La tasa de infección reportada es de 0,85-2% y se recomienda el uso de antibióticos profilácticos de tipo cefalosporinas de primera generación (cefuroxima 750 mgs cada 8 horas). Este riesgo aumenta en relación directa con el tiempo y, por lo tanto, más allá de la tercera semana la posibilidad de complicaciones sobrepasa los beneficios del estudio. Es indispensable que estos pacientes tengan una vigilancia permanente en un medio hospitalario debido al riesgo de convulsión y estados confusionales que pueden provocar lesiones autoinfligidas a consecuencia de la manipulación de los cables del dispositivo.

El protocolo del estudio preoperatorio para pacientes con epilepsia refractaria incluye la realización de resonancia magnética cerebral de alta resolución. No obstante, alrededor de un 20% de ellos no tienen alteración estructural demostrada por esta técnica y requieren evaluación con monitoreo intracraneano para estudio del foco epiléptico. Dicha técnica ha sido recientemente evaluada en pacientes con resonancia magnética normal en epilepsia de lóbulo temporal y extratemporal. Este estudio retrospectivo no encontró diferencias en el pronóstico medido en escala Engel después de un año de seguimiento (I y II alrededor del 75%) entre el grupo de pacientes con lesión estructural en la resonancia magnética y aquellos con resonancia normal (30). Otros estudios publicados recientemente confirman la posibilidad de obtener resultados favorables en pacientes sin

lesión estructural visible en la resonancia magnética de alta resolución (31, 32).

La disponibilidad de resonancia magnética cerebral de alta resolución ha aumentado la proporción de lesiones y alteraciones estructurales inespecíficas en los pacientes con epilepsia refractaria; en la evaluación de estos pacientes es indispensable determinar el potencial epileptogénico de éstas y el patrón de diseminación eléctrica en el caso de múltiples lesiones (lesiones duales). Por lo tanto, el monitoreo intracraneano es cada vez más utilizado a medida que dichas técnicas de neuroimágenes incrementan su resolución espacial y mejoran la calidad diagnóstica.

Mapeo cortical con estimulación eléctrica

En la evaluación prequirúrgica es indispensable conocer la ubicación de las áreas corticales elocuentes con respecto al área epileptogénica. Lo anterior es necesario antes de planear un procedimiento de resección para disminuir la posibilidad de morbilidad asociada. El mapeo cortical con estimulación eléctrica es realizado en pacientes con implantación de electrodos en áreas corticales elocuentes. Generalmente se utilizan para determinar área del lenguaje (área de Broca y Wernicke) y corteza sensorial y motora. Mediante un estimulador conectado a los respectivos electrodos intracraneanos se administran estímulos eléctricos ascendentes desde 0,5 ma hasta 5 ma durante 3-5 segundos y se evalúa simultáneamente el efecto en la función estudiada (lenguaje, sensitiva, motora). Una alteración transitoria en la producción o comprensión del lenguaje indicaría que el contacto estimulado se encuentra en proximidad de dichas estructuras. Diversas técnicas de estimulación para la evaluación de la corteza elocuente han sido propuestas recientemente (33, 34).

Estimulación cortical con pulsos únicos (single pulse electrical stimulation)

Como se explicó, a pesar del avance en las técnicas de registro digital de electroencefalografía y la disponibilidad de video-monitoreo de larga duración, aún no existe una técnica que permita determinar claramente el área epileptogénica. Durante los últimos años

se han hecho numerosas publicaciones evaluando la posibilidad de localizar el área epileptogénica mediante el estudio de las respuestas obtenidas en el EEG intracraneano después de la administración de un pulso eléctrico.

El planteamiento teórico sugiere que las zonas epileptogénicas reflejan un patrón de respuestas retardadas (después de 100 ms) comparadas con el tejido cortical normal presentando respuestas tempranas (antes de 100 ms) (35, 36). Los contactos que manifiesten respuestas retardadas estarían sobre un tejido cerebral con potencial epileptogénico, mas no está claramente establecido el significado ni el origen de dicho patrón eléctrico. Es una técnica prometedora e innovadora que está siendo ampliamente evaluada en los pacientes con implantación de electrodos intracraneanos.

Resonancia magnética cerebral de alta resolución

La superioridad de la resonancia magnética cerebral sobre la tomografía computarizada en la evaluación de los pacientes con epilepsia refractaria está claramente establecida. Se recomienda realizarla en todos los pacientes con epilepsia excepto en aquellos con formas idiopáticas generalizadas o focales (epilepsia rolándica). Algunas indicaciones para realizar estudio de resonancia son las siguientes:

- Crisis focales a cualquier edad.
- Crisis no clasificadas o de aparición antes del primer año o en la adultez.
- Déficit neurológico o deterioro neuropsicológico.
- Mala respuesta a la primera línea de medicamentos anticonvulsivantes.
- Cambio en el patrón de crisis.

Las alteraciones más frecuentes son la esclerosis hipocámpal, las malformaciones del desarrollo cortical, malformaciones arteriovenosas, tumores y lesiones corticales adquiridas. Las técnicas de alta resolución de resonancia magnética cerebral de tres teslas han permitido una mayor resolución de lesiones de pequeño tamaño como displasias corticales y alteraciones de la migración cortical. Su mayor utilidad se encuentra en la evaluación de pacientes

con epilepsia focal refractaria, con hallazgos de EEG que sugieren anormalidad estructural (origen lesional) en ausencia de alteraciones en estudios de menor resolución. Las displasias corticales focales son una causa frecuente de epilepsia refractaria y su identificación mediante resonancia magnética tiene implicaciones terapéuticas considerables.

Los requerimientos básicos recomendados para un estudio de resonancia magnética cerebral en los candidatos a cirugía de epilepsia son:

- Volúmenes de adquisición de 0,9 mm en secuencia ponderada T1 obtenidos en orientación oblicua coronal, ortogonal al eje largo del hipocampo. Esto permite medidas volumétricas para determinar morfología y volumen hipocampal y reconstrucciones tridimensionales de la superficie del cerebro.
- Las secuencias de spin echo T2 (TE: 90-120), Flair y densidad de protones (TE: 30) orientados perpendiculares al eje del hipocampo permiten determinar un aumento en la intensidad de la señal. Las técnicas de volumetría facilitan establecer diferencias en el tamaño del hipocampo y definir el grado de atrofia. Se considera clínicamente significativa una diferencia mayor al 20%.

Publicaciones recientes han demostrado que la técnica con alta resolución ayuda a apreciar la pérdida parcial de las estriaciones hipocampales como una alteración precoz (sensibilidad 76%, especificidad 80%) para el diagnóstico de esclerosis del hipocampo, al compararlas con las alteraciones de señal en secuencias T2 y Flair de los estudios convencionales (sensibilidad 36%, especificidad 96%) (37). Además, se sugiere que la IRM cerebral de tres teslas tiene mejor sensibilidad que la de 1,5 T para el diagnóstico de displasias corticales focales, con una variabilidad interobservador menor (38).

Las técnicas con resonancia magnética funcional permiten determinar la lateralidad del lenguaje mediante una correlación estrecha con el resultado obtenido a través del test de Wada (39). Muchos centros de epilepsia prefieren su utilización debido a su carácter no invasivo, alta disponibilidad y menor morbilidad. Para el estudio de los pacientes con epilepsia refractaria su uso está básicamente limitado a la determinación de la lateralidad del lenguaje y a la ubicación de áreas de corteza elocuente cercanas a zonas potencialmente epileptogénicas.

Antes del planeamiento quirúrgico es necesario determinar la dominancia hemisférica debido a la alta frecuencia de alteraciones mnésicas posquirúrgicas cuando se interviene el lóbulo temporal del hemisferio dominante (memoria verbal). La alta proporción de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal izquierdo que aparecen con dominancia bilateral o derecha en la resonancia funcional implica un mecanismo adaptativo de plasticidad neuronal en la representación cortical del lenguaje. Los resultados de esta evaluación deben ser analizados en conjunto con la evaluación neuropsicológica la cual establece cuantitativamente el índice de memoria verbal (hemisferio dominante) y memoria visual (hemisferio no dominante). El lado donde se origina la actividad epiléptica tendría menor puntuación en estas pruebas y presentaría menor activación en la resonancia funcional.

La gamagrafía por emisión de fotones simples (SPECT)

Esta técnica evalúa la distribución del flujo sanguíneo cerebral mediante marcadores radioactivos específicos (^{99m}Tc -hexamethylpropyleneamine-oxim-HMPAO y ^{99m}Tc -etil cisteinato dimero). La captación cerebral del marcador es del 70% después del primer minuto de administración y la imagen obtenida permanece estable durante 6 horas. Tiene su máxima aplicación cuando se utiliza en la etapa ictal, permitiendo una captación del marcador radioactivo en las zonas corticales con máximo flujo sanguíneo.

La sensibilidad del SPECT ictal se ha reportado en alrededor del 73-90% para localización y lateralización del foco epiléptico en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Su aplicación interictal tiene poca utilidad clínica con una sensibilidad del 50% y es menos efectiva determinando lateralidad que la resonancia magnética estándar (40, 41). Sin embargo, cuando se analiza conjuntamente con el estudio ictal ha demostrado poder identificar el foco epiléptico aproximadamente en el 90% de casos. Debe aplicarse en el primer minuto del inicio de la crisis epiléptica antes de su diseminación a otras áreas corticales. El resultado del SPECT ictal depende del momento de la aplicación del marcador radiactivo en relación con el inicio de la crisis y por lo tanto se recomienda hacerlo siempre bajo monitoreo de EEG videotelemetría. Una aplicación más allá del primer minuto

implica una diseminación cortical multilobar o contralateral que impide obtener conclusiones adecuadas acerca del foco de inicio de la crisis.

Pese a dificultades técnicas con respecto al momento de inyección del marcador radioactivo, esta técnica no invasiva y de alta disponibilidad es recomendada en la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsia focal refractaria sin alteraciones en la resonancia magnética cerebral (42), y tiene el objetivo de proponer hipótesis acerca del foco eléctrico y sus vías de diseminación que luego se deben evaluar mediante monitoreo intracraneano.

La tomografía por emisión de positrones (PET scan)

Es una técnica de alta tecnología que evalúa la utilización de glucosa por la corteza cerebral. Utiliza un marcador radioactivo, F18 deoxyglucosa (FDG) el cual muestra las áreas con hipometabolismo en la etapa interictal. Se postula que el área epileptogénica tiene una disminución de la actividad metabólica en estado basal y, a diferencia con el SPECT, esta técnica posee alta capacidad de localizar dicha área. La obtención de secuencia en estado ictal es inespecífica e innecesaria debido a que la captación cerebral del marcador tarda 40 minutos y por lo tanto la imagen resultante es una mezcla entre los estados pre y postictal. Cuenta con mayor sensibilidad para demostrar lateralidad del foco epiléptico que para determinar el inicio de la crisis.

Un estudio reciente demostró la capacidad de esta técnica para lateralizar el foco epiléptico en un 87% de pacientes con resonancia magnética normal (43, 44). Su resolución espacial es mejor que la del SPECT pero su disponibilidad en la mayoría de países es limitada. Actualmente puede disponerse de software que permite sobreponer la imagen de FDG-PET scan a las obtenidas por resonancia magnética, permitiendo una mayor definición espacial y funcional. Su mayor utilidad está en la evaluación prequirúrgica no invasiva de pacientes con epilepsia refractaria y resonancia magnética cerebral normal.

Magnetoencefalografía

Es una técnica que analiza los campos magnéticos producidos por la corteza cerebral y produce un

registro eléctrico acoplado a una imagen de resonancia magnética. Lo anterior permite obtener información funcional eléctrica y estructural simultáneamente (45). Es una técnica en desarrollo limitada por ahora al campo de la investigación.

La evaluación neuropsicológica

Es una herramienta diagnóstica que permite evaluar cuantitativamente las funciones cognitivas mediante pruebas en donde se incluyen lenguaje, memoria (verbal, visual), función ejecutiva, atención e inteligencia. Su utilidad en el protocolo prequirúrgico de los pacientes con epilepsia refractaria es considerable, pues se logra evaluar el estado cognitivo de base y predecir el resultado postoperatorio desde el punto de vista cognitivo (46). Es ampliamente conocido que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal padecen de alteraciones de memoria, las cuales, dependiendo del hemisferio afectado (dominante o no dominante), comprometen la memoria verbal o la visual. La evaluación neuropsicológica está dirigida a evaluar esas funciones mnésicas y a determinar la dominancia hemisférica del lenguaje.

Así mismo, la evaluación posquirúrgica, una vez alcanzado los estados Engel I y II, permite demostrar una mejoría de las funciones cognitivas en algunos pacientes.

Test de Wada (prueba intracarotídea con amobarbital)

Se trata de una prueba, introducida en 1949 por Juhn Wada, diseñada para determinar el hemisferio dominante del lenguaje. Se realiza mediante guía fluoroscópica inyectando amobarbital selectivamente en la arteria carótida interna de cada hemisferio, mientras se evalúa la función del lenguaje. El efecto esperado es producir dificultades para la comprensión y producción del lenguaje una vez inyectado el medicamento en el hemisferio dominante. Debido a su carácter invasivo y a la menor disponibilidad de amobarbital en los últimos años, muchos de los centros de epilepsia utilizan la resonancia magnética funcional para obtener dicha información, como ya se mencionó (47). Posiblemente su uso estaría limitado actualmente a la evaluación de pacientes en quienes la resonancia funcional y la evaluación

neuropsicológica no son completamente concluyentes.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

La resección anterior del lóbulo temporal en casos de esclerosis hipocampal es la cirugía más frecuentemente practicada en pacientes con epilepsia refractaria. En segundo lugar están las lesionectomías y las resecciones neocorticales. Dentro de los procedimientos paliativos se encuentran la estimulación del nervio vago, la callosotomía y las transecciones subpiales.

Hipocampo-amigdalectomía

La resección temporal anterior representa el 70-80% de cirugías en pacientes que se someten a cirugía para el control de la epilepsia. Es el procedimiento con mayor porcentaje de éxito (Engel I y II) en el primer año de seguimiento. Al parecer los mejores resultados se encontraron en pacientes con esclerosis mesial hipocampal asociada; sin embargo, otros estudios sugieren que iguales resultados pueden obtenerse en pacientes sin alteraciones en la resonancia cerebral. La resección del neocortex temporal tiene la desventaja de producir significativas alteraciones neuropsicológicas y cuadrantanopsia superior contralateral. Por esta razón se prefiere limitar el tamaño de la resección (amigdalohipocampectomía). Resecciones del hemisferio dominante están asociadas con disminución de la memoria verbal.

Lesionectomía

El porcentaje de pacientes en estado libre de crisis es menor para aquellos sometidos a lesionectomía (malformaciones arteriovenosas, tumores, displasias corticales), siendo entre 40-50%. Generalmente el área epileptógena no se limita al área de lesión visible y por lo tanto se obtienen mejores resultados cuando se hace evaluación intraoperatoria con electrocorticografía. Las resecciones neocorticales en ausencia de lesión visible en las neuroimágenes deben realizarse después de hacer monitoreo intracraneano con EEG, resonancia magnética funcional o evaluación funcional de áreas elocuentes con estimulación cortical.

Transecciones subpiales múltiples

Es un procedimiento en el cual se realizan incisiones en la sustancia gris de la corteza elocuente a intervalos de 4 mm con el objetivo de disminuir la propagación del potencial eléctrico anormal. Teóricamente se obtiene una disminución de las conexiones laterales de la corteza epileptogénica sin afectar las conexiones verticales descendentes responsables de la función cortical. De esta manera se aísla funcionalmente la corteza hiperexcitable limitando su potencial epileptogénico. Una entidad donde frecuentemente es utilizada es en el síndrome de Landau-Kleffner, donde la actividad epileptiforme está limitada a las áreas corticales del lenguaje, produciendo alteraciones progresivas de éste. Las transecciones subpiales múltiples tratan de disminuir las conexiones laterales de esa área hiperexcitable sin lesionar los circuitos del lenguaje subyacentes.

Hemisferectomía funcional y callosotomía

La hemisferectomía funcional se efectúa en pacientes pediátricos con epilepsia secundaria a lesiones hemisféricas con una alteración funcional de base. Por ejemplo, alteraciones hemisféricas por encefalitis de Rasmussen, infartos extensos o una malformación cortical hemisférica. Este procedimiento está indicado con fines paliativos. La callosotomía es otro procedimiento paliativo que se realiza principalmente en niños con síndromes epilépticos como el de Lennox-Gastaut, los cuales presentan crisis astáticas (*drop attacks*) con riesgo de caídas y traumas.

Estimulación del nervio vago

Dentro de las posibilidades terapéuticas con objetivo paliativo recientemente se ha autorizado la utilización clínica rutinaria de la estimulación vagal (48). En el Reino Unido su uso se indica principalmente como tratamiento coadyuvante para reducir la frecuencia de crisis epilépticas en adultos con epilepsia refractaria (focal o generalizada) que no son candidatos a cirugía de resección. En EE. UU se ha autorizado su aplicación en niños mayores de 12 años. También se utiliza en pacientes con fracaso terapéutico luego de cirugía y sin posibilidad de ser reintervenidos.

Se trata de un dispositivo eléctrico, implantado en el nervio vago del lado izquierdo a nivel del cuello, que produce estimulación eléctrica intermitente durante 30 segundos cada 5 minutos. Su mecanismo de acción es desconocido, pero se postula que el estímulo eléctrico viaja por las fibras aferentes al núcleo del nervio vago (núcleo del tracto solitario) y sus conexiones con estructuras del tallo cerebral. Podría intervenir en la modulación talámica y cortical a través de esas conexiones. Tiene un centro de control a nivel subcutáneo en el tórax que permite, mediante la utilización de un imán, ser activado por el paciente una vez se inician los síntomas de la crisis convulsiva, disminuyendo su tiempo de duración y gravedad.

Los resultados de los estudios clínicos que permitieron la comercialización de estos dispositivos mostraron una reducción de crisis epilépticas focales entre 24-28%. A diferencia de los medicamentos antiepilépticos con tendencia a perder efectividad al paso de los años, esta técnica aumenta su porcentaje de éxito después del primer año. Algunos estudios reportan mejoría en otros aspectos como el ánimo y el comportamiento y sugieren un efecto profiláctico a largo plazo. Debe tenerse precauciones en la implantación de este dispositivo en personas con alteraciones de la conducción cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, o disfagia (49).

Pronóstico postoperatorio

Los mejores resultados en el control de crisis convulsivas se han obtenido en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal en quienes las investigaciones preoperatorias (resonancia magnética, electroencefalograma, semiología ictal, neuropsicología) apuntan hacia una misma dirección con respecto a la localización de la posible área epileptogénica. La resección temporal anterior y la amígdalo-hipocampectomía funciona en un 70% de los pacientes libres de crisis epilépticas (Engel I) y en un 20% con notable disminución de la frecuencia (Engel II) (50, 51). Como se ha mencionado, estos resultados podrían ser similares en pacientes con resonancia magnética cerebral normal, quienes son evaluados con electrodos intracraneanos.

Un metaanálisis evaluó el resultado posquirúrgico de cirugía de lóbulo temporal después de 5 años, encontrando porcentajes similares a los repor-

tados en el primer año de seguimiento. De otra parte, la cirugía extratemporal tiene un porcentaje de éxito alrededor del 40% (Engel I) y del 30% (Engel II).

La mortalidad en lobectomía temporal es del 0,5% y el riesgo de hemiparesia permanente es menor al 1%. Los defectos campimétricos del tipo hemianopsia se presentan en un 5%. Las alteraciones cognitivo-comportamentales como la depresión y la psicosis no son infrecuentes en el grupo posquirúrgico.

CONCLUSIONES

La epilepsia refractaria es una condición frecuente en los países en desarrollo y requiere ser identificada pues existe la posibilidad de ofrecer un tratamiento quirúrgico, mejorando la calidad de vida en algunos de estos pacientes (52). La formación de grupos multidisciplinarios que seleccionen adecuadamente y realicen el seguimiento es indispensable para obtener los resultados publicados en la literatura. En nuestro medio contamos con los requerimientos técnicos básicos para realizar este tipo de procedimientos en poblaciones de pacientes bien seleccionadas. El neurólogo clínico tiene un papel fundamental en la selección de éstos y en la interpretación de los resultados de los exámenes que hacen parte de la evaluación prequirúrgica, por lo cual es indispensable familiarizarse con dichas técnicas.

AGRADECIMIENTOS

Al profesor John Duncan (Epilepsy Department - National Hospital for Neurology and Neurosurgery Queen Square London), al profesor Gonzalo Alarcón y al doctor Antonio Valentín, de la Clinical Neurophysiology and Epilepsy Department (King's College Hospital of London).

REFERENCIAS

1. Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JW. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia* 2001; 42(1): 136-49.
2. Shorvon SD, Farmer PJ. Epilepsy in developing countries: a review of epidemiological, sociocultural, and treatment aspects. *Epilepsia* 1988; 29(Supl. 1): S36-S54.

3. Pradilla AG, Vesga AB, León-Sarmiento FE. [National neuroepidemiological study in Colombia (Epineuro)]. *Rev Panam Salud Pública* 2003; 14(2): 104-111.
4. Burneo JG, Téllez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res* 2005; 66(1-3): 63-74.
5. Noronha AL, Borges MA, Marques LH, Zanetta DM, Fernandes PT et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia* 2007; 48(5): 880-885.
6. Secretaría de Salud. Programa de Atención a la Epilepsia. Ref. Type: Internet Communication; 2005. http://www.salud.gob.mx/unidades/conadic/epi_freemex.htm.
7. Del Brutto OH, Santibanez R, Noboa CA, Aguirre R, Díaz E, Alarcón TA. Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. *Neurology* 1992; 42(2): 389-392.
8. Del Brutto OH. Neurocysticercosis. *Semin Neurol* 2005; 25(3): 243-251.
9. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Mesquita HM. Aetiology of epileptic seizures in a rehabilitation centre. *Rev Neurol* 2009; 49(7): 349-353.
10. Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990; 336(8726): 1267-71.
11. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342(5): 314-319.
12. Marson AG, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Doughty J, Eaton B et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The Sanad trial. *Health Technol Assess* 2007; 11(37): iii-x, 1.
13. Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol* 2010; 9(1): 27-29.
14. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen HW, 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* 2009; 1-9.
15. Marson AG, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Doughty J, Eaton B et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The Sanad trial. *Health Technol Assess* 2007; 11(37): iii-x, 1.
16. Duncan JS. Epilepsy surgery. *Clin Med* 2007; 7(2): 137-142.
17. Berg AT. Defining intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006; 97: 5-10.
18. Berg AT. Identification of pharmacoresistant epilepsy. *Neurol Clin* 2009; 27(4):1003-13.
19. Walker M, Fish D. Preoperative evaluation and outcome of surgical treatment of epilepsy. In: Sander JW, editor, *Epilepsy 2009 from benchside to bedside*, 12 edition. Oxford: International League against Epilepsy and National Society for Epilepsy; 2009: 431-433.
20. Fergus J Rugg-Gunn. Sudden unexpected death in epilepsy. In: Sander JW, editor, *Epilepsy 2009 from benchside to bedside*, 12 edition. Oxford: International League against Epilepsy; 2009: 353-365.
21. Opeskin K, Berkovic SF. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure* 2003; 12(7): 456-464.
22. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342(5): 314-319.
23. Duncan JS. The outcome of epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(4): 432.
24. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128(Pt 5): 1188-98.
25. Shelagh J.M. Neurophysiological investigation of epilepsy. In: Sander JW, editor, *Epilepsy 2009, from benchside to bedside*, 12 edition. Oxford: International League against Epilepsy; 2009: 203-212.
26. Markand ON. Pearls, perils, and pitfalls in the use of the electroencephalogram. *Semin Neurol* 2003; 23(1): 7-46.
27. Binnie CD, Prior PF. Electroencephalography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(11): 1308-19.
28. Gregory RP, Oates T, Merry RT. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 86(1): 75-77.
29. 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): 379-384.
30. Alarcón G, Valentín A, Watt C, Selway RP, Lacruz ME, Elwes RD et al. Is it worth pursuing surgery for epilepsy in patients with normal neuroimaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(4): 474-480.
31. Bell ML, Rao S, So EL, Trenerry M, Kazemi N, Stead SM et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia* 2009; 50(9): 2053-60.
32. Bien CG, Szinay M, Wagner J, Clusmann H, Becker AJ, Urbach H. Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Arch Neurol* 2009; 66(12): 1491-9.
33. Axelson HW, Hesselager G, Flink R. Successful localization of the Broca area with short-train pulses

-
- instead of 'Penfield' stimulation. *Seizure* 2009; 18(5): 374-375.
34. **Kombos T, Suss O.** Neurophysiological basis of direct cortical stimulation and applied neuroanatomy of the motor cortex: a review. *Neurosurg Focus* 2009; 27(4): E3.
35. **Valentin A, Alarcón G, García-Seoane JJ, Lacruz ME, Nayak SD, Honavar M et al.** Single-pulse electrical stimulation identifies epileptogenic frontal cortex in the human brain. *Neurology* 2005; 65(3): 426-435.
36. **Valentin A, Alarcón G, Honavar M, García-Seoane JJ, Selway RP, Polkey CE et al.** Single pulse electrical stimulation for identification of structural abnormalities and prediction of seizure outcome after epilepsy surgery: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005; 4(11): 718-726.
37. **Hanamiya M, Korogi Y, Kakeda S, Ohnari N, Kamada K, Moriya J et al.** Partial loss of hippocampal striation in medial temporal lobe epilepsy: pilot evaluation with high-spatial-resolution T2-weighted MR imaging at 3.0 T. *Radiology* 2009; 251(3): 873-881.
38. **Zijlmans M, De Kort GA, Witkamp TD, Huiskamp GM, Seppenwoolde JH, Van Huffelen AC et al.** 3T versus 1.5T phased-array MRI in the presurgical work-up of patients with partial epilepsy of uncertain focus. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30(2): 256-262.
39. **Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M et al.** Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 1996; 46(4): 978-984.
40. **La FC, Rominger A, Forster S, Geisler J, Bartenstein P.** PET and SPECT in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15(1): 50-55.
41. **Dasheiff RM.** A review of interictal cerebral blood flow in the evaluation of patients for epilepsy surgery. *Seizure* 1992; 1(2): 117-125.
42. **Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, Macgregor LR, Hicks RJ, Murphy MA et al.** MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain* 2004; 127(Pt 10): 2276-85.
43. **Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, Macgregor LR, Litewka L, Hicks RJ et al.** 'MRI-negative PET-positive' temporal lobe epilepsy (TLE) and mesial TLE differ with quantitative MRI and PET: a case control study. *BMC Neurol* 2007; 7: 16.
44. **Lau M, Yam D, Burneo JG.** A systematic review on MEG and its use in the presurgical evaluation of localization-related epilepsy. *Epilepsy Res* 2008; 79(2-3): 97-104.
45. **Helmstaedter C.** Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Supl. 1): S45-S55.
46. **Baxendale S.** The Wada test. *Curr Opin Neurol* 2009; 22(2): 185-189.
47. **Milby AH, Halpern CH, Baltuch GH.** Vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy. *Neurotherapeutics* 2009; 6(2): 228-237.
48. **Nashel L.** Vagus nerve stimulation. In Sander JW, editor, *Epilepsy 2009 from bedside to bedside*, 12 edition. Oxford: International League against Epilepsy; 2009: 449-453.
49. **Télliez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S.** Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128(Pt 5): 1188-98.
50. **Andre Palmi.** Epilepsy Surgery in Countries with Limited Resources. In Simon Shorvon, editor, *The treatment of epilepsy*, third edition, Blackwell: Willey; 2009: 1051-6.