

CIRUGÍA DE LAS EPILEPSIAS REFRACTARIAS: ESTADO DEL ARTE

DR. MANUEL G. CAMPOS P.
DOCTOR EN MEDICINA UNIVERSIDAD DE BONN, ALEMANIA.
PRESIDENTE LIGA CHILENA CONTRA LA EPILEPSIA.
DEPARTAMENTO DE NEUROCIROGÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
mcampos@clc.cl

RESUMEN

Las epilepsias refractarias son aquellas donde hay persistencia de crisis, que provocan invalidez, pese a un tratamiento farmacológico óptimo. Estos pacientes corresponden aproximadamente al 20% de todos los portadores de epilepsias y a lo menos la mitad de ellos son candidatos a para iniciar un estudio prequirúrgico. Este comprende: monitoreo continuo de video-EEG, examen neuropsicológico y neuroimágenes, principalmente resonancia magnética (RM). Una RM anormal y un EEG concordante, con cirugía precoz se asocian a mejor pronóstico. La cirugía tiene por objetivo eliminar las crisis (curativa) o disminuir su frecuencia (paliativa). Las cirugías de intención curativa son: epilepsia del lóbulo temporal (ELT), extratemporales lobares y hemisferectomías. El 80% de las cirugías son ELT y un 66% quedan sin crisis. Cirugías paliativas son la callosotomía y la implantación de estimulador de nervio vago. En conclusión: La cirugía es el más efectivo tratamiento de las epilepsias refractarias especialmente focales sintomáticas.

SUMMARY

At least 20% of the epilepsy patients have uncontrolled seizures with rational antiepileptic drugs. Approximately 10% of the whole epileptic population could be considered good candidates for epilepsy surgery. Those patients need presurgical studies (PS): video-EEG, neuropsychological evaluation and neuroimaging, especially magnetic resonance imaging (MRI). The abnormal MRI and consistent localized EEG findings were associated with having undergone.

ARTÍCULO RECIBIDO: 14-08-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 03-10-08

The success of epilepsy surgery depends upon the early identification of potential surgical candidates as well as the PS. Epilepsy surgery can be classified as curative, when the goal is seizure free patients, or palliative, when the target is to decrease the frequency of seizures. Surgeries with curative intention are: resection of temporal lobe epilepsy (TLE), extratemporal lobe epilepsy and hemispherectomies. TLE is 80% of the all epilepsies surgeries and 66% are seizure free. Palliative surgeries are callosotomies and vagus nerve stimulation. In conclusion: The surgery is the most effective treatment in focal intractable symptomatic epilepsies.

Key words: Epilepsy surgery, refractory epilepsy, surgical treatment of epilepsies, intractable epilepsy.

INTRODUCCIÓN

Las epilepsias afectan entre el 1 a 2% de la población mundial (1, 2), por lo tanto en Chile a lo menos 160.000 personas presentarían algún tipo de epilepsia. Los estudios demuestran que pese a tomar medicamentos adecuados en dosis óptimas, un 36% de los pacientes siguen teniendo a lo menos una crisis por año (3), lo cual se denomina "epilepsia activa". La falla en el control total de crisis alcanza hasta un 50% cuando nos referimos a epilepsia focal (4), también llamada parcial, estas corresponden al 57% de todas las epilepsias (2).

Actualmente la cirugía de la epilepsia se realiza sólo en pacientes portadores de epilepsias fármaco resistentes o refractarias, es decir persistencia de crisis, en número y calidad suficientes para provocar invalidez

socio-laboral, pese a un tratamiento farmacológico bien llevado y usando las dosis máximas toleradas de fármacos antiepilépticos (FAE), incluso más allá del nivel plasmático máximo. Las crisis que no han sido controladas con dos FAE de primera línea (carbameceptina, fenitoina, ácido valproico o fenobarbital) a dosis óptimas pueden ser consideradas como epilepsia refractaria (5-9). El advenimiento de nuevos FAE en los últimos 15 años ha disminuido la cantidad de efectos secundarios a ellos, pero no significaron una reducción de los pacientes portadores de epilepsia refractaria (3, 4, 9).

Las epilepsias refractarias, también llamadas "fármaco-resistentes" corresponden aproximadamente al 20% de toda la población portadora de epilepsia en adultos, pero este porcentaje es mayor en niños (10, 11). En promedio, aproximadamente un 10% de todos los pacientes con epilepsia pueden ser considerados buenos candidatos para cirugía. Sin embargo, un bajo porcentaje de los potenciales candidatos son actualmente tratados en Europa y Estados Unidos. La cantidad de pacientes sin alternativa de cirugía de la epilepsia es aún mayor en los países en vías de desarrollo (11-16).

En los pacientes fármaco resistentes se debe plantear un estudio pre-quirúrgico, para determinar si son o no candidatos a una cirugía de la epilepsia, más aún si su epilepsia es focal. El éxito de la cirugía está directamente relacionado con la detección precoz de fármaco resistencia, así como la adecuada selección del paciente y el correcto diagnóstico pre-quirúrgico.

El tratamiento quirúrgico de las epilepsias tiene por objetivo eliminar las crisis epilépticas (cirugía curativa) o bien disminuir la frecuencia o intensidad de las crisis (cirugía paliativa). Para el estudio pre-quirúrgico y la cirugía el Dr. Hans Lüders ha establecido cinco áreas importantes (17):

- **Área sintomatogénica:** la que da origen a los síntomas o signos ic-tales. Aquí es de vital importancia la historia clínica y la caracterización del inicio de crisis, incluida las auras (crisis parciales simples).
- **Área lesional:** zona en la que existe una lesión estructural demostrable por neuro-imágenes. Donde es fundamental la Resonancia Magnética (RM) de cerebro realizada con un protocolo estricto orientado por el tipo de crisis que presenta el paciente (Figura 1).
- **Área irritativa:** zona donde se originan los cambios epileptiformes inter-ictales. Esta corresponde a descargas eléctricas cerebrales anormales, las cuales no son tan intensas para producir una crisis epiléptica clínica, pero puede alterar también el normal funcionamiento del cerebro, especialmente en la esfera cognitiva.
- **Área de inicio ictal:** zona en la que se inicia la actividad reclutante ictal, determinada solo por estudios neuro-fisiológicos. Acá es esencial el monitoreo continuo de vídeo-EEG. Donde la meta es registrar el máximo de crisis, para certificar que sean las típicas del paciente.
- **Área epileptogénica:** zona necesaria y suficiente para evocar las

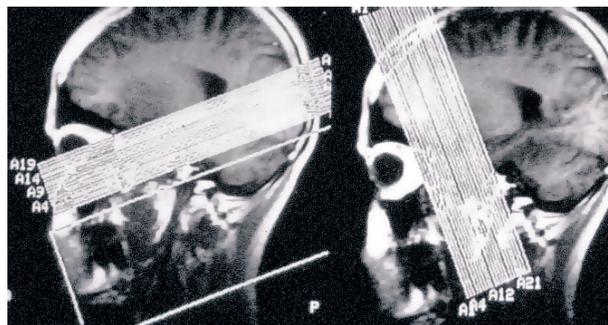


Figura 1: RM sagital que muestra la angulación de cortes siguiendo el eje mayor del hipocampo (30° sobre la línea base del cráneo). Los cortes deben ser lo más fino posible y adyacentes, obtenidos en planos axiales y coronales, en todas las secuencias enfatizando en: T1, T2, FLAIR y T1-IR. Este es el examen de elección cuando se sospecha una epilepsia del lóbulo temporal.

crisis y que resacada por completo lleva a la curación de la epilepsia. Esta zona sólo puede conocerse después de establecido el resultado de la cirugía.

Los lugares que realizan cirugía de la epilepsia se dividen en "centros básicos" (11), donde se requiere personal entrenado en cirugía de las epilepsias (neurofisiólogo, neurocirujano, neuroradiólogo, neuropsicólogo, etc.) e infraestructura mínima (RM y vídeo-EEG). Sin embargo, en casos complejos se requiere de "centros avanzados" con personal más entrenado y mayor infraestructura que permita realizar: estudios de EEG intracraneanos (invasivos), tomografía de emisión de fotones (SPECT) para analizar el flujo sanguíneo cerebral, tomografía de emisión de positrones (PET) para estudiar el metabolismo cerebral, etc. (6, 11, 19). Para lograr un mejor análisis del estado del arte, analizaremos los siguientes puntos:

1) Selección del paciente: Lo primero es confirmar que el paciente presenta una epilepsia fármaco resistente, esto debe ser realizado por un neurólogo (infantil o de adultos dependiendo de la edad del paciente) (11, 18, 19, 20).

a. Frecuencia de las crisis: no existe una frecuencia determinada de crisis, lo más importante es evaluar si estas alteran o no la calidad de vida del paciente.

b. Tipo de crisis: En general las epilepsias que mejor pueden optar a un tratamiento quirúrgico son las focales (parciales), pero las primariamente generalizadas también tienen una clara indicación especialmente en niños.

c. Edad: Ninguna edad excluye de tratamiento quirúrgico a un paciente portador de epilepsia refractaria, pero es diferente el enfoque en niños, ya que el encéfalo del niño está en pleno desarrollo y una epilepsia refractaria puede frenar el desarrollo normal del cerebro y dañarlo permanentemente. Por lo tanto en niños, la cirugía en caso de refractariedad, se debe plantear lo más precoz posible (no más de un año) (12,

21-23). En los adultos lo ideal es no darse un plazo más allá de dos años antes de declarar al paciente con epilepsia refractaria.

d. Motivación: El paciente debe estar altamente motivado, ya que si no desea terminar la evaluación pre-quirúrgica en una eventual cirugía, es mejor no gastar recursos y tiempo en realizar los estudios que se explican en el punto dos.

e. Riesgos: Toda cirugía tiene riesgos, tanto generales (infección o hemorragia), como específicos, que dependen del lugar del cerebro que se opera. En general la cirugía de la epilepsia tiene riesgos muy bajos, incluso la mortalidad por cirugía es más baja que el riesgo de morir por una epilepsia no controlada (24, 25), ya que una persona con epilepsia refractaria tiene un riesgo de mortalidad cinco veces mayor que la persona libre de crisis.

2) Exámenes pre-operatorios para selección del paciente:

a. Resonancia nuclear magnética (RM) de cerebro: Esta es la imagen cerebral de elección cuando se comienza el estudio pre-quirúrgico, ya que la RM permite ver lesiones cerebrales las cuales explican la causa de la epilepsia refractaria focal hasta en un 70% de los casos (26). Estas crisis con lesión en la RM se denominan "epilepsia lesional". Otras neuroimágenes estructurales como la Tomografía axial computada (TAC) de cerebro no sirven en el estudio pre-operatorio, ya que suelen no detectar un gran número de enfermedades que provocan epilepsia refractaria y que son susceptibles de tratamiento quirúrgico (27-32). Tales como: esclerosis del hipocampo (ETM), pequeños tumores benignos, cavernomas, malformaciones del desarrollo cerebral (MDC), etc. (Figura N° 2).

b. Monitoreo Video-EEG: Este examen es fundamental en el estudio pre-quirúrgico de las epilepsias y corresponde a un electroencefalograma (EEG) continuo (días seguidos), donde a la vez se graba en video la imagen del paciente. El objetivo es lograr registrar el EEG con el inicio de las crisis y correlacionar esa información con el video, la cual nos da las características clínicas de las crisis. Lo ideal es registrar el máximo de crisis en el EEG (llamada actividad ictal) y mostrar el video de las crisis a los familiares, para ver si coinciden con las crisis típicas del paciente. Este examen también permite registrar la llamada actividad inter-ictal anómala (17, 19, 23, 24).

En alrededor de un 10 a 20% de los pacientes, el monitoreo de video-EEG de superficie en cuero cabelludo, lamentablemente no da la información necesaria para realizar con seguridad una cirugía de la epilepsia, ya sea por no localizar exactamente el lugar de inicio de la crisis o bien por sospechar que el foco epileptógeno está muy cerca de un área cerebral elocuente (motora, sensibilidad, lenguaje, etc.). En algunos de estos casos puede ser necesario realizar estudios de video-EEG invasivos, en los cuales se deben implantar electrodos directamente sobre la superficie del cerebro (electrodos sub-durales) o electrodos profundos intracerebrales, para así localizar en forma más precisa el lugar de inicio de la crisis o estimular el cerebro para saber la función que este tiene bajo el electrodo estimulado (11). Los estudios invasivos son especialmente válidos para epilepsias del lóbulo frontal, donde está involucrada el área motora o epilepsias de la corteza del lóbulo temporal dominante, donde este afectada el área del lenguaje.

Es muy importante señalar que existe entre un 10 a 15% de pacientes que se realizan un video-EEG, en los cuales este estudio descarta epi-

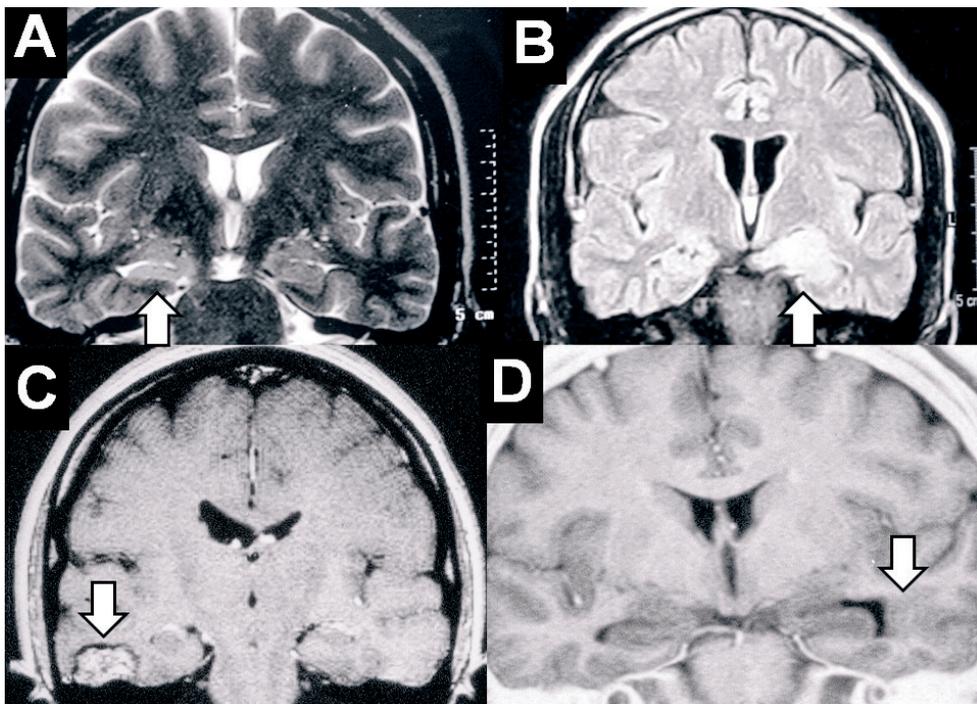


Figura 2: RM cortes coronales de pacientes con ELT: A) T2 con ETM derecha, con aumento de señal y atrofia del hipocampo (flecha), B) FLAIR con tumor temporal medial izquierdo (flecha), C) T1 de cavernoma temporal lateral derecho, D) T1-IR de MDC con neuronas en sustancia blanca y heteropía en banda periventricular (flecha).

lepsia y certifica el diagnóstico de pseudocrisis epilépticas o también llamadas crisis psicógenas, la cual corresponde a una patología que debe ser tratada por el psiquiatra (33).

c. Evaluación neuropsicológica: Esta debe ser realizada por un psicólogo especialista en neuropsicología, quien realiza una serie de pruebas de memoria, concentración, coeficiente intelectual, lenguaje, etc. Lo anterior tiene por objeto evaluar un eventual déficit de función cerebral, en relación al área cerebral donde se ubica el foco epiléptico y correlacionarlo con la evaluación post-cirugía (6, 19).

Una vez realizados todos los exámenes, el paciente es analizado en una reunión por todos los especialistas que forman un equipo multidisciplinario en un programa organizado de epilepsia (neurólogo, neurofisiólogo, neurorradiólogo, neuropsicólogo, psiquiatra, neurocirujano, enfermera, etc.), donde luego se le informa al paciente si es candidato a tratamiento quirúrgico y que posibilidad tiene de quedar libre de crisis post-cirugía.

3) Cirugía: Debe ser realizada por un neurocirujano especialista en cirugía de la epilepsia y en un hospital equipado, dentro de un programa de cirugía de la epilepsia y no como un hecho aislado.

Los objetivos de la cirugía resectiva (curativa) de la epilepsia son:

- A) Resecar el máximo de tejido epileptógeno y de lesión.
 - B) No ressecar tejido elocuente.
 - C) Prevenir al máximo la extirpación de tejido cerebral sano (34, 35).
- Por lo tanto el tipo de cirugía a realizar dependerá de la ubicación del

área epileptógena, la presencia o no de una lesión asociada y la relación (anatómica y funcional) de estos dos factores con las áreas cerebrales elocuentes.

Las cirugías de la epilepsia pueden ser: A) Resectivas, es decir extirpación del tejido epileptógeno y la lesión de existir esta, donde la meta es dejar al paciente libre de crisis (Figura 3). B) No-resectivas, estos tratamientos son de desconexión de vías cerebrales o de implantación de estimuladores que frenan la propagación de las crisis. Aquí el objetivo es disminuir la frecuencia o intensidad de las crisis, lo cual también recibe el nombre de cirugía "paliativa".

Cirugías resectivas son:

1. **Cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal:** donde existen diferentes técnicas quirúrgicas, dependiendo del caso, pero básicamente enfocada en el hipocampo (Figura 4) (36-39).
2. **Tratamiento quirúrgico resectivo de la epilepsia extra-temporal** (fuera del lóbulo temporal), dentro de estas las resecciones sobre el lóbulo frontal son más frecuentes que sobre los lóbulos parietal u occipital (18, 31, 32, 35).
3. **Hemisferectomías funcionales:** consiste en una combinación de desconexión del hemisferio, con resección parcial del mismo. Esta técnica está indicada en pacientes con lesiones de un hemisferio, que provocan epilepsia refractaria originada en cerebro dañado y la función de ese hemisferio se encuentra perdida (hemiplejía, hemianopsia, etc.) (40, 41).

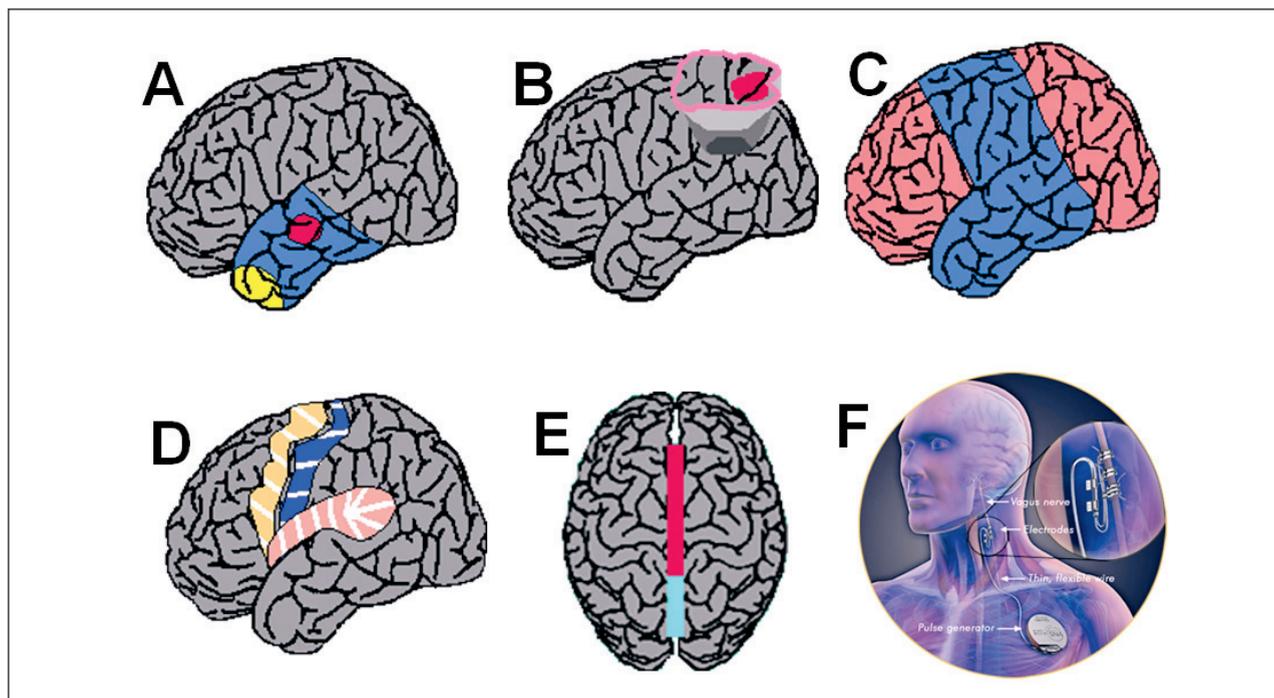


Figura 3: Esquema de cirugía de la Epilepsia: A- Resecciones en ELT, B- Extirpación de lesión y foco parietal, C- Hemisferectomía, D- Transsección sub-pial múltiple, E- Callosotomía y F- Estimulador nervio Vago.

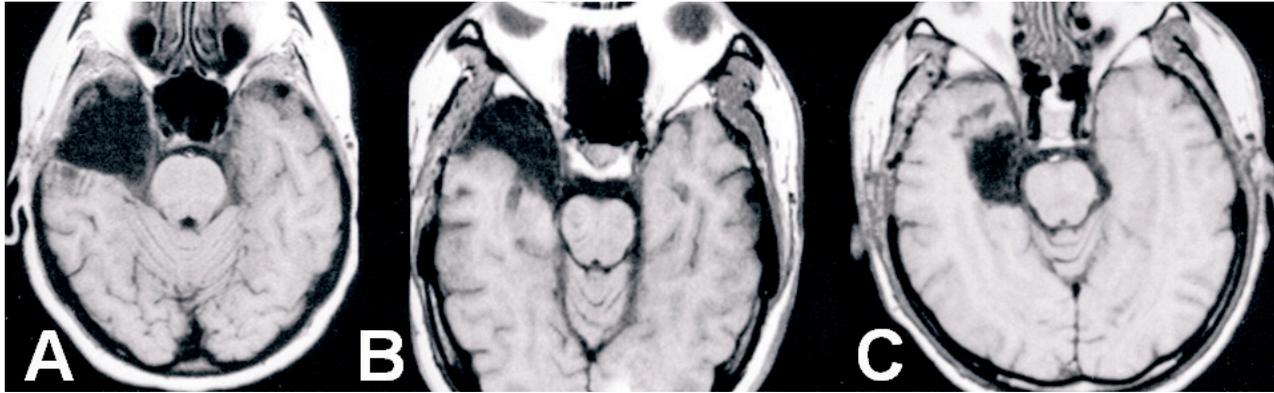


Figura 4: RM axiales post operatorias de ELT con diferentes técnicas: A- Lobectomía temporal estándar, B- Resección a la medida del paciente y C- Amígdalo-Hipocampectomía selectiva. Las tres técnicas tienen los mismos resultados en el control de crisis, pero la más recomendable para el autor es la "B".

Cirugías no-resectivas son:

1. Callosotomía: corresponde a la sección del cuerpo calloso, esta estructura conecta los dos hemisferios cerebrales y el objetivo de la cirugía es evitar que una crisis se propague de un hemisferio a otro. Su indicación más importante son las crisis atónicas (caídas) y las epilepsias primariamente generalizadas (42, 43).

2. Transección sub-pial múltiple (TSM): son pequeñas secciones perpendiculares a la corteza cerebral de 3 mm. de profundidad, cada 5 mm., las que desconectan parte de la corteza cerebral con sus vecindades, esto se realiza cuando el foco epileptógeno coincide con tejido cerebral elocuente, el cual es irreseccable (42).

3. Estimulador vagal (ENV): es la implantación de electrodos en el nervio Vago, en el lado izquierdo del cuello. Estos electrodos están conectados a un generador de estímulos, que se implanta bajo la piel del tórax. Los estímulos van al encéfalo y entre un 43 a 63% de los pacientes, disminuye la frecuencia de sus crisis, más allá de un 50% de sus crisis originales, además independiente del control de crisis mejora el estado de ánimo de los pacientes. Sus indicaciones y resultados son similares a la callosotomía, pero esta última al ser una cirugía intracraneana tiene riesgo de vida y secuelas neurológicas, elementos no presentes con el ENV, pero lamentablemente este dispositivo es de alto costo (44, 45).

El 80% de las cirugías de la epilepsia se realizan sobre el lóbulo temporal, por eso profundizaremos en este tema. Este lóbulo tiene en su porción más medial al hipocampo y la amígdala, estos son parte del sistema límbico. El hipocampo tiene funciones relacionadas con la memoria de corto plazo, así como una íntima relación con conductas afectivas. Esta es una estructura muy epileptógena cuando tiene algún daño. Dado esto, múltiples enfermedades que afectan y lesionan al hipocampo se pueden manifestar con epilepsia refractaria (38).

Una vez realizados todos los estudios pre-operatorios (RM, vídeo-EEG y neuropsicología) y existiendo una concordancia entre todos ellos, se plantea la cirugía, la cual consiste básicamente en la extirpación del tejido dañado (lesión y tejido epileptógeno). El tejido cerebral extir-

pado debe ser analizado por un patólogo, para determinar el tipo de lesión, esto es fundamental, ya que dependiendo del tipo de lesión que producía la epilepsia, es la posibilidad que tiene el paciente de quedar definitivamente libre de crisis.

4) Pronóstico de control de crisis post-cirugía:

Los resultados post-operatorios se clasifican en cuatro clases descritas por J. Engel (18): I: Libre de crisis, II: crisis infrecuentes, III: reducción de crisis mayor al 75% y IV: reducción de crisis menor al 75% o sin cambios post-operatorios (REF). Los pacientes operados deben seguir tomando FAE, pero generalmente en menores dosis, ya que al suspenderlos un tercio de ellos vuelven a tener crisis.

El control de total de las crisis epiléptica, depende de múltiples factores: **a)** Equipo médico tratante: precocidad del diagnóstico de epilepsia fármaco resistente, adecuada selección del paciente y buen estudio pre-quirúrgico (recurso humano calificado e infraestructura óptima). **b)** Factores propios del paciente: tipo de epilepsia, localización de la zona ictal y del tipo lesión cerebral causante de la epilepsia, así como su localización (26, 30-32, 46-48).

El mejor pronóstico lo presentan pacientes con ETM (pérdida neuronal y gliosis del hipocampo y amígdala) o tumores de bajo grado bien delimitados (Ej.: gangliogliomas y disembrionoplasia neuroepitelial), con 58 a 68% de libertad de crisis, luego los cavernomas y las MDC son las lesiones que presentan menor posibilidad de lograr libertad de crisis (no más de un 50% a largo plazo), ya que frecuentemente son más extensas de lo que muestra la RM.

La meta de la cirugía es dejar al paciente libre de crisis. El único estudio prospectivo aleatorio (25) demostró que la cirugía de la ELT es el mejor tratamiento para obtener libertad de crisis (58%), comparado con solo un 8% de libertad de crisis en pacientes tratados solo con FAE. Además no hubo mortalidad en el grupo quirúrgico y sí en el grupo médico. Pero lo más importante es que el grupo operado mejoró su calidad de vida en comparación al grupo tratado sólo con fármacos. Esto es de primera importancia, ya que un paciente libre de crisis puede volver a estudiar o trabajar, además deja de ser un costo

para el estado y su familia (49-55). Lo cual significa que la cirugía de la epilepsia es altamente costo efectiva (12-16, 56-61), algo que lamentablemente no entienden las autoridades de salud de varios países en vías de desarrollo y esos gobiernos suelen no pagar este efectivo tratamiento a excepción de Brasil.

El seguimiento a 10 años plazo de pacientes operados de epilepsia refractaria de distintos tipos (62), mostró que permanecen sin crisis el 56% de todos los pacientes. Los factores de mal pronóstico fueron: personas con epilepsia de más de 10 años de evolución e histología normales. Por lo tanto la cirugía debe ser precoz e idealmente en pacientes con lesiones en la RM.

Un reciente meta-análisis revisó el control de crisis en relación a los tipos de cirugías, siendo la más exitosa la ELT con un 66% frente a solo un 27% de la epilepsia frontal (63) (Grafico 1).

En el primer mes post-cirugía el paciente puede presentar crisis y esto no indica que la cirugía haya fallado, sino, que puede ser por edema de la zona quirúrgica. Luego de la cirugía, todo paciente debe permanecer en control con su neurólogo tratante. En ELT una nueva evaluación neuropsicológica se realiza seis meses post-cirugía, para analizar la memoria anterógrada.

En casos seleccionados, donde la cirugía falla en el control de las crisis, se puede plantear una nueva cirugía con resección más amplia. Esto

es especialmente válido en cirugía de la epilepsia en niños, donde las re-operaciones alcanzan hasta un 22% en los pacientes menores de 16 años, como reportó un reciente registro mundial de la Liga internacional contra la Epilepsia (21).

¿Cómo se ve el futuro?

1. Si una persona recién inicia su epilepsia y la RM revela una lesión bien delimitada (cavernoma o tumor), el paciente podrá ir a una cirugía precoz de la lesión y así prevenir quizás, que se inicie una epilepsia activa o más aún una epilepsia refractaria.

2. Recientes estudios han revelado una asociación entre la esclerosis del hipocampo y una infección crónica en los astrocitos del hipocampo al virus herpes humano tipo 6B (VHH-6B). En estos casos se ha visto historia de crisis febriles, especialmente status o crisis complicadas. Por lo cual se plantea una primo infección en la niñez, para luego desarrollar ETM y epilepsia en los años futuros. De confirmarse lo anterior, se podría desarrollar a futuro una vacuna contra el VHH-6B, lo cual podría significar una disminución de la ETM de esta presunta etiología. Los estudios están en fases iniciales (64).

3. Existen estudios experimentales de implantación de electrodos intracraneanos, conectados a dispositivos de EEG continuo con nanotecnología, estos pretenden detectar alteraciones del EEG previas al inicio de las crisis, enviando un impulso que aborten la epilepsia (65).

GRAFICO 1. RESULTADOS A LARGO PLAZO DE LAS CIRUGÍAS (>5 AÑOS)

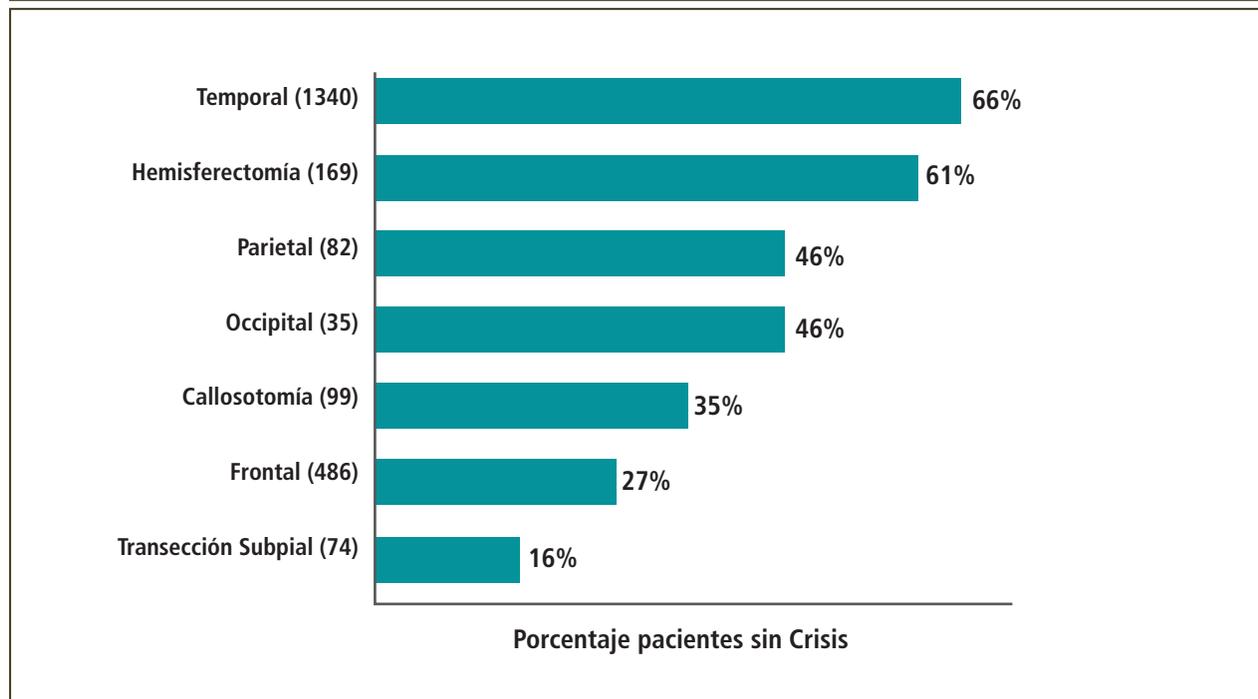


Grafico 1: Meta-análisis de resultados en el control total de crisis, para los distintos tipos de cirugías de la epilepsia, con seguimiento mayor a cinco años. En paréntesis se señalan el número de pacientes incluidos por técnica (63).

En resumen: La cirugía de la epilepsia actualmente es una importante herramienta terapéutica en la epilepsia refractaria, siendo el tratamiento de primera línea en la epilepsia fármaco resistente focal secundaria a una lesión estructural, especialmente en el lóbulo temporal, dejando a la gran mayoría de los pacientes libres de crisis y mejorando su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Placencia M. Incidencia, prevalencia y magnitud global de las epilepsias en América Latina y el Caribe. En: Diagnóstico y Tratamiento de las epilepsias. Campos MG y Kanner AM (Editores). Editorial Mediterráneo, Santiago- Buenos Aires- Montevideo, 2004, Pag: 49-68.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-468.
3. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
4. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-15.
5. Binnen CD, Polkey Ch E. Commission on neurosurgery of international league against epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia* 2000;41:1346-9.
6. Campos MG: Cirugía de la epilepsia. *Rev Med Ch* 1994;122:1056-1063.
7. Theodore HW: What is uncontrolled epilepsy, and who should be referred for surgery? En: S. Spencer and D. Spencer (Eds), *Surgery for epilepsy. Contemporary issues in Neurological Surgery*, Blackwell Scientific Publications, Massachusetts, 1991, Pag:3-17.
8. Theodore WH. Challenges for Epilepsy Surgery. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D, eds. *The treatment of epilepsy*. Oxford: Blackwell Science 1996. Pag:805-812.
9. Lardizabal DV. Medical intractability in Epilepsy. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Hans Lüders (Ed.). Informa, UK, 2008. Pag: 203-206.
10. Berg AT. Epidemiology of the intractable epilepsy. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Hans Lüders (Ed.). Informa, UK, 2008. Pag: 207-214.
11. Campos MG, Pomata H, Alonso M, Sakamoto A. Essentials for the establishment of an epilepsy surgery program. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Hans Lüders (Ed.). Informa, UK, 2008. Pag: 1537-1544.
12. Campos MG, Wiebe S. Epilepsy Surgery: Access, cost and quality of life. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Hans Lüders (Ed.). Informa, UK, 2008. Pag: 223-229.
13. Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Strategies for surgical treatment of epilepsies in developing countries. *Epilepsia* 2008;49:381-385.
14. Comisión Latinoamericana de Cirugía de la Epilepsia. Protocolo de requerimientos mínimos para el diagnóstico y la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. Campos MG, Kanner AM, Eds. *Epilepsias: Diagnóstico y tratamiento*. Editorial Mediterráneo, Santiago, Buenos Aires, Montevideo, 2004. Pag: 775- 880.
15. Campos MG, Godoy J, Mesa T, Torrealba G, Gejman R, Huete I. Temporal lobe epilepsy with limited resources: results and economic considerations. *Epilepsia* 2000;41(S4):18-21.
16. Williamson P D, Jobst B C. Epilepsy Surgery in Developing countries. *Epilepsia* 2000;41(S4):2-8.
17. Carreño M, Lüders HO. General principles of presurgical evaluation. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Hans Lüders (Ed.). Informa, UK, 2008. Pag: 409-422.
18. Engel Jr. J, Wieser HG, Spencer D. Overview: Surgical therapy. In: Engel J Jr & Pedley TA ed. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. Pag:1673-1676.
19. Kanner A y Campos M. Evaluación pre-quirúrgica. En: *Diagnóstico y Tratamiento de las epilepsias*. Campos MG y Kanner AM (Editores). Editorial Mediterráneo, Santiago- Buenos Aires- Montevideo, 2004, Pag: 574-596.
20. Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT et al. The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. *Epilepsia* 2003;44:1425-33.
21. Harvey S, Cross JH, Shinnar S, et al. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008;49:146-155.
22. Aicardi J. Paediatric epilepsy: how the view has changed. In: Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H, eds. *Pediatric Epilepsy Syndromes and their Surgical Treatment*. John Libbey & Company Ltd, London –England 1997. Pag: 3-7.
23. Morris H, Najm I, Kahane P. Epilepsy Surgery: Patient selection. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Hans Lüders (Ed.). Informa, UK, 2008. Pag: 230-237.
24. Wiebe S. Effectiveness and Safety of Epilepsy Surgery: What is the Evidence? *CNS Spectr* 2004;9:120-122.

25. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw A. Randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-8.
26. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-62.
27. Ruggieri PM, Najm I, Bronen R, et al. Neuroimaging of Cortical Dysplasias. *Neurology* 2004;62(S3):27-29.
28. Kanner A, Campos M. Epilepsia del Lóbulo Temporal. En: *Diagnóstico y Tratamiento de las epilepsias*. Campos MG y Kanner AM (Editores). Editorial Mediterráneo, Santiago- Buenos Aires- Montevideo, 2004, Pag: 252-268.
29. Ostertun B, Wolf HK, Campos MG, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT) on MRI and CT: A contribution of modern neuroimaging to the preoperative diagnosis of an unusual glioneuronal lesion. *AJNR* 1996;17:419-430.
30. Zentner J, Hufnagel A, Wolf HK, et al. Surgical treatment of temporal lobe epilepsy: Clinical, radiological, and histopathological findings in 178 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;58:666-673.
31. Zentner J, Hufnagel A, Ostertun B, et al. Surgical treatment of extratemporal lobe epilepsy: Clinical, radiological, and histopathological findings in 60 patients. *Epilepsia* 1996;37:1072-1080.
32. Schramm J, Kral T, Kurthen M, et al. Surgery to treat focal frontal lobe epilepsy in adults. *Neurosurgery* 2002;51:644-655.
33. Lancman M, Lambrakis Ch, Steinhardt M, Myers L. Pseudocrisis epilépticas: crisis no-epilépticas psicógenas. En: *Diagnóstico y Tratamiento de las epilepsias*. Campos MG y Kanner AM (Editores). Editorial Mediterráneo, Santiago- Buenos Aires- Montevideo, 2004, Pag: 795-814.
34. Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:741-51.
35. Campos M y Alonso M. Cirugía de las Epilepsias. En: *Epilepsias: Todo lo que Ud. desea saber*. Acevedo C, Campos MG, Mesa T, Nuñez L (eds). Santiago de Chile, 2007. Pag: 299-304.
36. Campos M y Kuester G. Tratamiento quirúrgico de la Epilepsia del Lóbulo Temporal. En: *Diagnóstico y Tratamiento de las epilepsias*. Campos MG y Kanner AM (Editores). Editorial Mediterráneo, Santiago- Buenos Aires- Montevideo, 2004, pag: 603-620.
37. Wieser HG, Hajek M, Goos A, Aguzzi. Mesial temporal lobe epilepsy syndrome with hippocampal and amygdala sclerosis. In: Oxbury J, Polkey Ch, Duchowny M. *Intractable Focal Epilepsy*. W.B. Saunders, 2000. Pag:131-158.
38. Wolf HK, Campos MG, Zentner J, Hufnagel A, Schramm J, Wiesler OD: Surgical pathology of temporal lobe epilepsy. Experience with 216 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:499-506.
39. Özkara C, Uzan M, Benbir G, et al. Surgical outcome of patients with mesial temporal lobe epilepsy related to hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2008;49:696-699.
40. Alonso M, Cukiert A, Montes J. Hemisferectomias. In: Campos MG, Kanner AM, Eds. *Epilepsias: Diagnóstico y tratamiento*. Editorial Mediterráneo, Santiago, Buenos Aires, Montevideo, 2004. Pag: 665-679.
41. Nagel SK, Elbabaa SK, Hadar EJ, Bingaman WE. Hemispherectomy techniques. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Hans Lüders (Ed.). Informa, UK, 2008. Pag: 1121-1130.
42. Fandiño J, Fiol M. Cirugía paliativa de las epilepsias: Callosotomía y transección sub-pial múltiple. In: Campos MG, Kanner AM, Eds. *Epilepsias: Diagnóstico y tratamiento*. Editorial Mediterráneo, Santiago, Buenos Aires, Montevideo, 2004. Pag: 636-645.
43. Morrinson G, Duchowny M. Corpus Callosotomy. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Hans Lüders (Ed.). Informa, UK, 2008. Pag: 1163-1172.
44. Tecoma E, Iragui V. Estimulador del nervio Vago en Epilepsia. In: Campos MG, Kanner AM, Eds. *Epilepsias: Diagnóstico y tratamiento*. Editorial Mediterráneo, Santiago, Buenos Aires, Montevideo, 2004. Pag: 697-707.
45. Bingaman WE. Vagal nerve stimulation. In: *Textbook of Epilepsy Surgery*. Hans Lüders (Ed.). Informa, UK, 2008. Pag: 1188-1200.
46. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, et al. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004;127:2018-30.
47. Tonini C, Beghi E. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Research* 2004;62:75-87.
48. Jeha LE, Najm IM, Bingaman WE, al. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2006;66:1938-40.
49. van Empelen R, Jennekens-Schinkel A, van Rijen PC, et al. Health-related quality of life and self-perceived competence of children assessed before and up to two years after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2005;46:258-271.

- 50.** Smith ML, Elliott IM, Lach L. Cognitive, psychosocial, and family function one year after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia* 2004;45:650-660.
- 51.** Wilson SJ, Bladin PF, Saling MM, Pattison PE. Characterizing psychosocial outcome trajectories following seizure surgery. *Epilepsy Behav* 2005;6:570-580.
- 52.** Mikati MA, Comair Y, Ismail R, et al. Effects of epilepsy surgery on quality of life: a controlled study in a Middle Eastern population. *Epilepsy Behav* 2004;5:72-80.
- 53.** Aydemir N, Ozkara C, Canbeyli R, Tekcan A. Changes in quality of life and self-perspective related to surgery in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:735-742.
- 54.** Jones JE, Berven NL, Ramirez L, et al. Long-term psychosocial outcomes of anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 2002;43:896-903.
- 55.** Elliott, I. M., Smith M.L., Raufi K., et al. Pediatric epilepsy surgery: Impact on quality of life in young adulthood. *Epilepsia* 2005;46(S8):248.
- 56.** Fandiño-Franky J, Torres M, Vergara J, et al. Low-cost epilepsy surgery in Colombia. In: Pachlatko Ch. and Beran R.G. ed. Economic evaluation of epilepsy management (ILAE Commission on economic aspects of epilepsy). London, John Libbey. 1996:91-104.
- 57.** Keene DL, Loy-English I, Ventureyra EC. Long-term socioeconomic outcome following surgical intervention in the treatment of refractory epilepsy in childhood and adolescence. *Childs Nerv Syst* 1998;14:362-365.
- 58.** Heaney DC, Begley CE. Economic evaluation of epilepsy treatment: a review of the literature. *Epilepsia* 2002;43(S4):10-16.
- 59.** Campos MG. Cost in Epilepsy: Latin America versus Europe. *Epilepsia* 2004;45(S3):189-190.
- 60.** Picot MC, Neveu D, Kahane P et al. [Cost-effectiveness of epilepsy surgery in a cohort of patients with medically intractable partial epilepsy--preliminary results]. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160(S5):354-367.
- 61.** Langfitt J, Holloway RG, McDermott MP, et al. Changes in health care use and cost after evaluation for epilepsy surgery: a US multi-center Study. *Epilepsia* 2005;46(S8), 242.
- 62.** Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH et al. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* 2003;61:445-450.
- 63.** Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005;128:1188-98.
- 64.** Theodore WH, Epstein L, Gaillard WD, et al. Human herpes virus 6B: A possible role in epilepsy? *Epilepsia*. 2008 (in press).
- 65.** Sun FT, Morrell MJ, Wharen Jr RE. Responsive Cortical Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurotherapeutics* 2008;5: 68-74.