
ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

CIRUGÍA DE EPILEPSIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN IGNACIO: EXPERIENCIA DE UN CENTRO COLOMBIANO

EPILEPSY SURGERY AT SAN IGNACIO UNIVERSITY HOSPITAL:
EXPERIENCE FROM A COLOMBIAN CENTER

CIRURGIA DE EPILEPSIA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SAN IGNACIO:
EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO COLOMBIANO

Vargas-moreno Alejandro MD¹, Velasco Mario MD², Soler Silvia MD², Ocampo Maria Isabel MS³, Suarez-monsalve Silvia MD³, Cardenas Andres MD³, Agudelo Mariana MD³, Nariño-gonzalez Daniel MD², Zorro- Guio Oscar MD¹.

1. Departamento de neurocirugía, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

2. Departamento de neurología, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

3. Semillero neurología y neurocirugía, Pontificia Universidad Javeriana Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Autor Corresponsal:

Vargas-Moreno Alejandro, M.D. Unidad de Neurocirugía, Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario San Ignacio Bogotá D.C. Cra. 7 #40-62, sexto piso. Teléfono 5946161, Ext 2301

Correo electrónico: vargas-alejandro@javeriana.edu.co

Resumen

La epilepsia es un trastorno crónico y discapacitante que requiere un manejo multidisciplinario y multimodal en donde, a pesar de un tratamiento farmacológico adecuado, un porcentaje importante de pacientes presentan persistencia de crisis epilépticas, las cuales generan un compromiso importante en su calidad de vida y su funcionalidad conduciendo a una morbilidad significativa. La cirugía de epilepsia se esgrime como una alternativa válida de manejo para pacientes seleccionados, que cursen con farmacorresistencia, teniendo resultados satisfactorios y un buen perfil de seguridad asociado. En el presente trabajo se expone la experiencia de un único centro colombiano en relación a la cirugía de epilepsia mostrando características clínicas y de desenlace aplicadas a nuestra población.

Palabras clave: Epilepsia, cirugía, Engel.

Abstract

Epilepsy is a chronic and disabling disorder that requires multidisciplinary management where, despite adequate pharmacological treatment, a significant percentage of patients persist with epileptic seizures which affect in an important manner their quality of life and their functionality leading to significant morbidity. Epilepsy surgery is a good alternative for selected patients suffering from drug resistance epilepsy, having satisfactory results and a low complication rate. In this work, the experience of a single Colombian center in relation to epilepsy surgery is exposed, showing clinical characteristics and outcome measures applied to our population.

Keywords: Epilepsy, surgery, Engel

Resumo

A epilepsia é um distúrbio crônico e incapacitante que requer manejo multidisciplinar e multimodal, onde, apesar do tratamento farmacológico adequado, uma porcentagem significativa de pacientes apresenta convulsões epilépticas persistentes, o que gera um comprometimento importante com sua qualidade de vida. e sua funcionalidade levando a morbidade significativa. A cirurgia de epilepsia é usada como uma alternativa de manejo válida para

pacientes seleccionados que sufren resistencia a medicamentos, presentando resultados satisfactorios e um bom perfil de segurança associado. Neste trabalho, é exposta a experiência de um único centro colombiano em relação à cirurgia de epilepsia, mostrando características clínicas e de resultados aplicadas à nossa população.

Palavras-chave: Cirurgia de epilepsia, Engel

Introducción

La epilepsia es un trastorno crónico que afecta a personas de todas las edades. A nivel mundial, unos 50 millones de personas padecen epilepsia, lo que la convierte en uno de los trastornos neurológicos más comunes, encontrándose, cerca del 80% de los pacientes, en países de medianos y bajos ingresos (OPS. 2011), (OMS. 2006). Esta patología posee una prevalencia de entre 4 y 10 por 1000 personas, diagnosticándose anualmente 2,4 millones de casos de epilepsia. En los países de altos ingresos, los nuevos casos registrados cada año entre la población general oscilan entre 30 y 50 por 100 000 personas (OPS. 2011), (OPS. 2013), (WHO. 2015). En los países de ingresos bajos y medianos esa cifra puede ser hasta dos veces mayor. En Colombia, El 1,3 % de la población padece epilepsia (tasa de prevalencia de 10,3/1.000 – Estudio EPINEURO), enfermedad que representa el 0,8% de las causas de mortalidad en el país

El tratamiento adecuado de la epilepsia es crucial. Existen tratamientos simples y costo-efectivos que pueden ser manejados a nivel de la atención primaria y que permiten que la gran mayoría de las personas con epilepsia puedan llevar una vida normal, sin embargo, un subgrupo de pacientes persiste con crisis epilépticas a pesar de haber utilizado al menos dos tratamientos (farmacológicos) adecuados y apropiados. Este grupo, que corresponde incluso a un 30% de los pacientes con epilepsia, sufre de farmacoresistencia (OPS. 2013). En el contexto de farmacoresistencia, la cirugía juega un papel fundamental. La cirugía de epilepsia tiene como objetivo eliminar o disminuir la frecuencia de las crisis, lo cual permitirá, en lo posible, mejorar la calidad de vida tanto del paciente como de sus familiares cercanos y cuidadores.

La farmacoresistencia en epilepsia condiciona aumento en los costos. Para Estados Unidos, el coste general de la epilepsia se estima en 12.500 millones de dólares anuales, dentro de los cuales, los costes indirectos (ausentismo laboral,

incapacidades, discapacidad, entre otros) representan el 85% del total, mientras que los directos se concentran, en su gran mayoría, en los pacientes con epilepsia farmacorresistente (Chapell et al. 2003). En España, el estudio ESPERA demostró el impacto económico y en la calidad de vida de los pacientes con epilepsia farmacorresistente, y documentó un coste aproximado de 6.304 euros anuales para un paciente con epilepsia farmacorresistente, en comparación con 4.146 euros anuales de un paciente con epilepsia controlada (Espinosa et al. 2014). Es por esto, que han surgido alternativas de tratamiento desde el punto de vista quirúrgico para el tratamiento de este grupo de pacientes, tratamientos que buscan mejorar su calidad de vida y optimizar los desenlaces en los ámbitos previamente descritos (OMS. 2006), (Espinosa et al. 2014), (Villanueva et al. 2013).

El presente trabajo busca recopilar la experiencia del hospital universitario San Ignacio en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente desde la perspectiva del grupo multidisciplinario de cirugía de epilepsia identificando características demográficas y desenlaces asociados a esta intervención.

Métodos

El presente es un estudio de cohorte retrospectiva que evaluó los diferentes desenlaces y características poblacionales de los pacientes ingresados al programa de cirugía de epilepsia del hospital Universitario San Ignacio (HUSI) desde el inicio del programa hasta la actualidad (Primer semestre del año 2019). La obtención de los diferentes datos de importancia se realizará mediante la búsqueda en el sistema de registro de historias clínicas institucional (SAHI) determinando inicialmente que pacientes fueron ingresados al programa según lo reportado por los archivos que reposan en la unidad de Neurociencias del HUSI. Los resultados fueron recopilados y revisados por tres investigadores. Se excluyeron aquellos pacientes en quienes se haya perdido o no se cuente con datos completos en la historia clínica. La información recopilada incluyó características demográficas, asociadas a la epilepsia, factores de riesgo y comorbilidades, farmacoterapia, requerimiento de estudios diagnósticos invasivos, tipo de intervención quirúrgica, complicaciones y desenlaces.

Se incluyen los primeros **345 pacientes** que se trataron de forma consecutiva en la institución. Estos pacientes fueron evaluados siguiente el protocolo de

cirugía de epilepsia, dividido en fases, establecido a nivel institucional (Gonzalez y Caycedo. 2013).

Resultados

345 pacientes ingresaron al programa de cirugía de epilepsia del HUSI entre los años 2006 y 2019. De estos, un 43% fueron mujeres. El 44% de los pacientes intervenidos eran procedentes de la ciudad capital de Colombia, seguidos del departamento que aloja la capital y del Nororiente del país (Ver figura 1). Un 38% de los pacientes tenían escolaridad primaria, y un 19% eran analfabetas. Un 33.8% de pacientes presentaba algún tipo de retardo en el desarrollo psicomotor alcanzado la discapacidad intelectual hasta un 48.8% de pacientes.

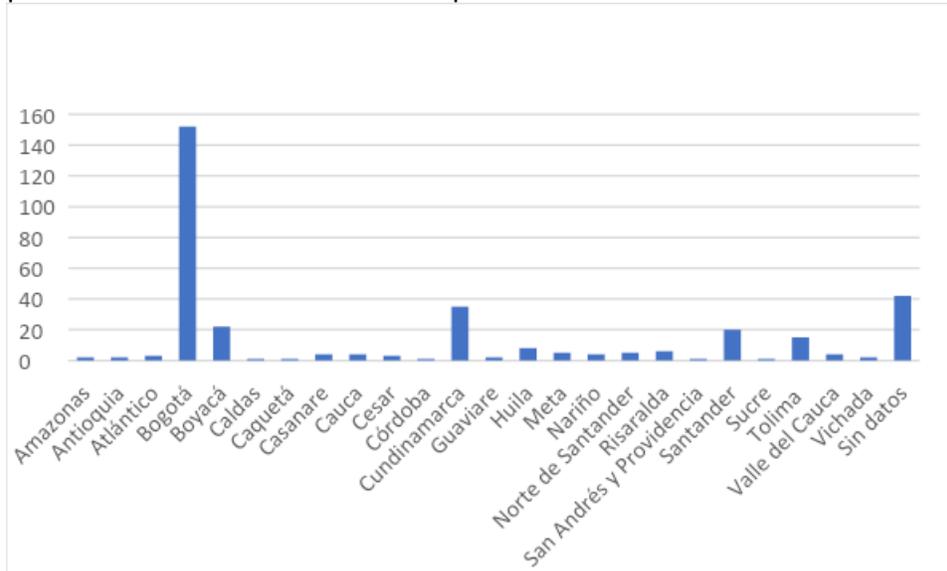


Figura 1: Procedencia de pacientes intervenidos en el programa de cirugía de epilepsia del HUSI.

Fueron candidatos para cirugía 264 pacientes (76,5%) del total de los pacientes evaluados. Después de definir los posibles candidatos a cirugía se perdieron 16 (6%) pacientes por diversos motivos, como no aceptar el procedimiento o no autorización de su EPS. En total fueron operados 248 pacientes, 71,8% de la muestra total.

La edad de inicio de los síntomas fue en promedio de 8.47 años, correlacionándose directamente con el momento del diagnóstico, sin embargo, siendo realizada la intervención quirúrgica hasta los 27.31 años en promedio.

Los pacientes tenían, al momento de ingresar al programa, una media de 13 crisis por semana, las cuales en un 91.8% de los casos fueron de inicio focal, teniendo un 72% de los casos epilepsias de origen estructural (**Ver Figura 2**).

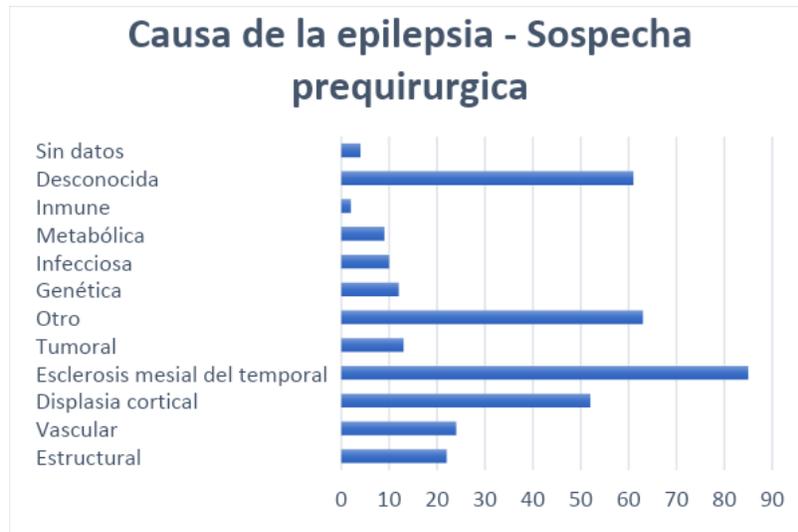


Figura 2: Etiología de Epilepsia en pacientes intervenidos

El 94,78% de los pacientes estaban medicados con 4 o menos antiepilépticos en el momento de la valoración por el grupo de cirugía de epilepsia, los medicamentos más usados fueron levetiracetam, lacosamida, ácido valproico y carbamazepina (Ver figura 3). Algunos de los pacientes presentaban algún déficit neurológico al momento del diagnóstico. Un 15% de estos presentaban un síndrome piramidal y 19% alteraciones en el lenguaje. Dentro de los síndromes clínicos correspondientes a cada lóbulo, el más frecuente fue un síndrome frontal, seguido de un compromiso clínico del lóbulo temporal

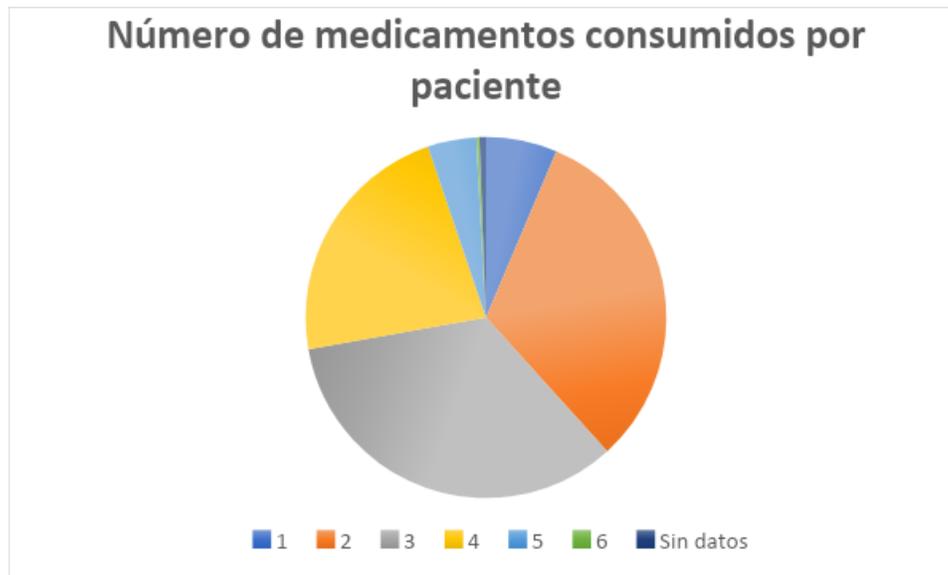


Figura 3: Numero de medicamentos usados por paciente.

Los antecedentes perinatales y familiares son vitales en la exploración e interrogatorio de los pacientes con farmacoresistencia. Dentro de la cohorte estudiada un 17% de pacientes tenían antecedente de epilepsia en la familia. Un 15.3% de los pacientes requirieron parto por cesárea, 7.2% siendo prematuros al nacimiento. Un 12,4% de los pacientes presentaron hipoxia perinatal y 16.5% requirieron cuidado en unidad de cuidado intensivo neonatal. 12.4% presentaron crisis febriles durante la infancia.

Al evaluar las comorbilidades psiquiátricas presentes, se documentó que un 6.5% de pacientes presentaba síndrome de atención e hiperactividad, 2.3% trastornos del espectro autista, 6.4% patologías del espectro del trastorno afectivo bipolar y 5.3% trastornos de ansiedad.

En cierto grupo de pacientes, se requirió de la realización de estudios diagnósticos invasivos para poder localizar con certeza el foco epileptogénico. 73 (21%) requirieron de la localización de electrodos subdurales y 10% de la colocación de electrodos profundos. De estos últimos, un 4.9% fueron implantados mediante una guía de estereotaxia, y el resto mediante un protocolo de neuro navegación. 6 de los pacientes recibieron un test de Wada para precisar dominancia hemisférica.

Después de la revisión de los estudios involucrados dentro del protocolo, un total de 264 pacientes fueron considerados candidatos para la realización de una intervención quirúrgica. 82 de estos en población pediátrica (Menores a 18 años)- En un 81.3% de los casos, la intención de la cirugía fue curativa.



Figura 5: Procedimientos quirúrgicos realizados según tipo y cantidad

Tablas 2 y 3: Hallazgos reportados en estudios imagenológicos y patología

PATOLOGÍA	N
Esclerosis mesial	30
Astrocitosis reactiva	51
Hipocampo normal	2
Atrofia Hipocampal	17
Gangliocitoma	2
Displasia cortical	35
Hipocampo sin giro dentado	8
Encefalomalacia	4
Glioma de bajo grado	5
Tumor Glioneural	1
Rx granulomatosa	1
Polimicrogiria	1

MAV	2
Tejido normal	3
Tuber	2
DNET	1
Gliosis cambios por epilepsia	8
Meningioma	1
Heterotopia	1
Cavernoma	1
Lesion quistica temporal	1
Total	177

Dentro de los estudios imagenológicos, se encontró la realización de una RMN cerebral de 3 Teslas, en donde el hallazgo más frecuente fue el de la esclerosis mesial, y en menor medida, zonas de encefalomalacia, atrofia hipocampal y displasias corticales. Llama la atención que, en 50 pacientes, no se encontraron anomalías en el estudio realizado.

RESULTADO RMN	N
Atrofia cerebelosa	5
Atrofia cortical	15
Atrofia hipocampal	28
Cambios POP	23
Cavernoma	2
Chiari I	2
Displasia cortical	20
Displasia de Taylor	1
Displasia Heterotopia y Hamartoma	1
DNET	4
Encefalitis de Rassmusen	4
Encefalomalacia	35
Encefalomalacia y quiste coloide	1
Encefalopati hipoxico isquemica	13
Encefalopatia hipoxica con esclerosis mesial	1
Encefalopatia hipoxica con heterotopia	1
Esclerosis mesial	67

Esclerosis mesial con atrofia cerebelosa	1
Esclerosis mesial con heterotopia	2
Esclerosis mesial y displasia cortical	4
Esclerosis mesial y paquigiria	2
Esclerosis mesial y quiste pineal	1
Esclerosis tuberosa	3
Estudio normal	50
Glioma de bajo grado	5
Gliomatosis cerebri vs ADEM	1
Hamartoma hipotalamico	3
Hemiatrofia cerebral	1
Hemiatrofia cerebral con esclerosis mesial	3
Hemimegalencefalia	1
Heterotopia	3
Lesion inespecifica sustancia blanca	21
Lesion tumoral inespecifica (Varios diferen)	3
Maltoración hipocampal	3
MAV	1
Neoplasia de alto grado	2
NF I - FASI	1
Paquigiria y polimicrogiria	1
Polimicrogiria	2
Polimicrogiria y heterotopia	3
Quiste aracnoide	2
Quiste aracnoideo en la misma lectura	5
Quiste bolsa de Rathke	1
Quiste de la fisura coroidea	2
Quiste de la fisura coroidea en la misma lectura	1
Quiste pineal	1
Quiste porencefalico	5
Rombencefalosinapsis	1
Secuelas de hipoglicemia	5
Secuelas de hipoglicemia y Dandy Walker	1
Secuelas de TCE	1
Secuelas encefalitis herpetica	1
Sindrome de Aicardi - Esclerosis mesial	1
Tuberculoma	1

Total	368
-------	------------

Los procedimientos terapéuticos incluyeron 204 lobectomías temporales, 71 lobectomías extra temporales, 13 hemisferectomias, 34 callosotomias, 14 estimuladores de nervio vago, 4 transecciones subpiales así como 10 resecciones que buscaron la extracción de una lesión subyacente específica (Ver figura 5). Se utilizó la neuro navegación como guía en 9.6% de las intervenciones.

Se documentaron un total de 28 complicaciones (8.12%) siendo la más frecuente la infección del sitio operatorio en 12 de los pacientes, y la presencia de un déficit neurológico no presente en el preoperatorio en el 2.6% de los casos. La mayor tasa de déficit POP se documentó en los pacientes llevados a lobectomías frontales y temporales. Solo se documentó un síndrome de desconexión. Del total de los pacientes que presentaron una complicación, 9 necesitaron una reintervención para el manejo de la misma. 5.8% del total de pacientes intervenidos, requirieron una reintervención para mejorar el control ictal.

En el estudio histopatológico de los especímenes extraídos el hallazgo más frecuente fue el de astrocitosis reactiva, seguido de displasia cortical y esclerosis mesial. En 3 de los pacientes se documentó un hallazgo de tejido encefálico normal.

El seguimiento de los pacientes operados se realizó por medio de la clasificación de Engel, 78 pacientes presentaron un Engel 1a, 10 pacientes un Engel 1b, 18 pacientes un Engel 1c, y 12 pacientes un Engel 1d; siendo el 48,56% de los pacientes clasificados como Engel 1. El Engel 2a, 2b, 2c y 2d se encontró en 23, 27, 10 y 4 pacientes respectivamente; por lo cual el 23,64% de los pacientes fueron clasificados como Engel 2. El 16,05% de los pacientes fueron Engel 3, 36 pacientes fueron Engel 3a y 3 fueron Engel 3b. Por último, el 9,05% de los pacientes fueron Engel 4; de los cuales 16 fueron 4a, 5 fueron 4b y 1 fue 4c (Tabla 4).

Respecto al Engel según el tipo de cirugía realizada, en los pacientes en los que se realizó lobectomía frontal los Engel predominantes fueron 1 y 2, representando un 32,79% y un 40,98% respectivamente. Este mismo comportamiento se presentó en los pacientes sometidos a lobectomía occipital, en los cuales el 45,45% y 36,36% presentaron Engel 1 y 2 respectivamente. Por otro lado, en los pacientes en los que se realizó lobectomía temporal el Engel 1

fue de 60,71%, el Engel 2 de 20,71%, el Engel 3 de 12,14% y el Engel 4 de 6,43% (Tabla 5).

Tabla 4. Clasificación Engel en los pacientes operados

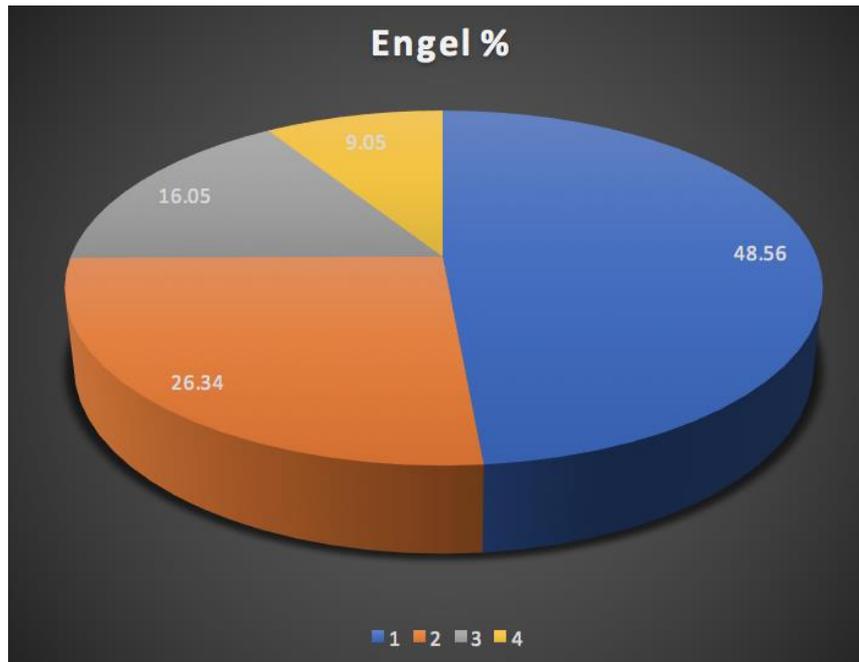
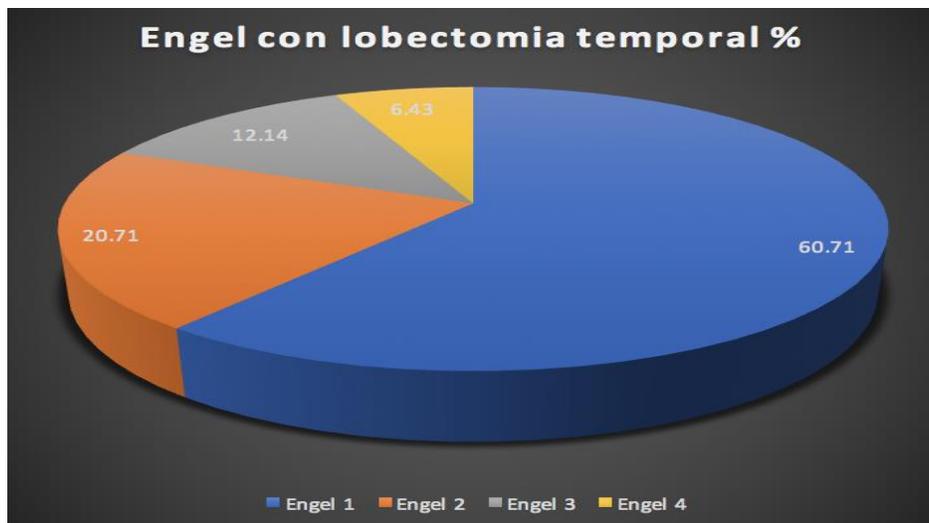


Tabla 5. Engel en pacientes con lobectomía temporal



Discusión

Desde la primera década del siglo XX, con los trabajos de neurocirujanos eminentes como Victor Horsley, así como de neurólogos pioneros en el tratamiento de la epilepsia como Jean Martin Charcot, se reconoció esta entidad como una patología incapacitante, con impacto en las diferentes dimensiones de la persona afectada, y en donde en ocasiones, dada la falla terapéutica frecuente asociada al tratamiento farmacológico, la cirugía podría jugar un papel importante en el manejo de la frecuencia y severidad de las crisis, teniendo un impacto importante en la calidad de vida los pacientes.

Tiempo ha pasado desde entonces y en la actualidad contamos ya con centros de excelencia para el tratamiento de la epilepsia a nivel global. Centros referentes como el instituto neurológico de Montreal, cuentan por ejemplo con series de más de 50 años de seguimiento, analizando los diferentes resultados asociados a intervenciones quirúrgicas, innovando con nuevos procedimientos y reforzando la idea de la utilidad que tiene la cirugía de epilepsia como pilar fundamental del tratamiento de esta patología. No se cuentan con series de tal magnitud en el ámbito latino americano, por lo que el presente trabajo se constituye como uno de los más grandes para valorar las características demográficas, sociales, clínicas y en términos de desenlace, asociadas a la epilepsia en un país como Colombia.

Los estudios epidemiológicos evidencian que la tasa de retardo mental, como es evidenciable por Besag et al (2019), es elevada en pacientes con epilepsia. Se aprecia en nuestra serie como casi la mitad de los pacientes presentaban, al momento inicial de la evaluación, retardo en su desarrollo psicomotor, fenómeno asociado a una pobre formación académica e incluso analfabetismo. Es claro que el compromiso mental en estos pacientes puede ser secundario a desordenes metabólicos, trauma o propiamente asociado a la epilepsia, y es más importante aún, enfatizar que estas comorbilidades son de gran importancia al ser impactadas directamente y con más efectividad, si se hace de forma temprana, con un tratamiento médico-quirúrgico, adecuado (FM. 2019). Lastimosamente, se aprecia como en nuestra serie existió una latencia promedio de 13 años para considerar la intervención quirúrgica como terapia en el contexto de farmacorresistencia.

Se aprecia en nuestra serie como un porcentaje importante de pacientes recibieron polifarmacia. El anticonvulsivante ideal, debe suprimir las crisis asociándose al menor número posible de eventos adversos, sin embargo, se puede apreciar como existió heterogeneidad en la terapia farmacológica empleada, fenómeno posiblemente explicado por la falta de evidencia robusta, o consenso, como lo plantea Mohan et al, que permite establecer una terapia estándar en el contexto de farmacorresistencia. No se pudo saber con certeza, que impacto pudo tener esta terapia a nivel cognitivo o sistémico en nuestros pacientes y esto da pie a un futuro análisis (Goldenberg. 2019).

Dentro de los antecedentes personales de los pacientes intervenidos se observó como un antecedente familiar de epilepsia es frecuente, así como la presencia de hipoxia perinatal, requerimiento de unidad de cuidado intensivo pediátrico al nacer y la presencia de crisis febriles (Murray et al. 2019). Evidenciaron en un estudio de seguimiento de pacientes con asfixia perinatal, como esta entidad se asocia al desarrollo de encefalopatía y epilepsia de forma directa. Otros factores como las convulsiones febriles, muy comunes y en su mayoría benignas, pueden ser asociadas en un futuro a epilepsia en pacientes con factores de riesgo asociados (parto pretérmino, crisis múltiples, retardo en el desarrollo) como lo evidencio (Lee et al. 2016), siendo un factor que pudo haber influido en la presencia de crisis dentro de nuestros pacientes.

La patología mental y la epilepsia están íntimamente relacionadas, poseen factores de riesgo, así como etiologías en común llegando a evidenciarse que un 20 a 30% de los pacientes con epilepsia tendrán algún tipo de comorbilidad psiquiátrica (Berg et al. 2017). En su revisión acerca de la patología psiquiátrica en pacientes con diagnóstico de epilepsia, muestra como en pacientes con discapacidad intelectual o autismo, puede existir un sobrediagnóstico de epilepsia, llevando a un tratamiento inadecuado que puede empeorar o exacerbar la sintomatología. El riesgo de psicosis es mayor de 6 a 12 veces siendo una de las comorbilidades más frecuentes reportadas en la literatura como lo son también la depresión y la ansiedad (Kobau et al. 2006), (Barry et al. 2007), (Jobe et al. 1999). En nuestra serie, se aprecia como los principales fueron trastorno de hiperactividad, trastorno afectivo bipolar y trastorno de ansiedad.

El mayor número de las intervenciones quirúrgicas a realizarse fue con intención curativa. La lobectomía temporal, dada su indicación generalmente asociada a lesiones tumorales epileptogénicas en esta localización y a la presencia de

esclerosis mesial, fue el procedimiento más frecuentemente realizado y se evidencia como su desenlace, en términos de la clasificación de Engel, fue satisfactoria correlacionándose con lo encontrado en la literatura, así mismo, con complicaciones menores y esperadas tras la intervención (Kobau et al. 2006).

Los desenlaces asociados a procedimientos a nivel de lóbulo frontal tuvieron un desenlace menor al del lóbulo temporal, hallazgo esperado en estas crisis, en donde la presencia de una lesión focal e identificable se correlaciona con un mejor desenlace en comparación con pacientes con un foco mal definido. Nuestro registro estableció un Engel 1 para lobectomía frontal en un 32% vs un 41% como esta reportado en la literatura (Englot et al. 2019). Un fenómeno similar se observó en pacientes con epilepsia de cuadrante posterior, en donde los desenlaces a Engel I se reportan en un 65% de pacientes, siendo mayor al encontrado en nuestra serie. No se descarta esto sea secundario al número de pacientes que tenían una epilepsia – no asociada a lesión, en nuestra serie dentro de este grupo (Harward. 2017).

La presencia de una serie de este tamaño, en un país como Colombia, permite extrapolar los resultados al resto de la región local hispano hablante, en donde en ocasiones, las características de los sistemas de salud y el nivel económico de los pacientes evitan el adecuado seguimiento y adherencia a la terapia farmacológica condicionando un fracaso terapéutico tras la intervención. Sin embargo, el contar con un estudio de estas características, permitirá evidenciar la situación para con ello, fomentar políticas que permitan identificar las diferentes falencias en los modelos de atención a pacientes con epilepsia facilitando el desarrollo de soluciones que nos permitan alcanzar desenlaces similares a los centros de excelencia a nivel internacional.

Conclusiones

Nuestro estudio muestra que la cirugía de epilepsia es efectiva para proporcionar libertad de ataques a largo plazo en pacientes con epilepsia refractaria, proporcionando buenos resultados en términos de reducción de ataques en la frecuencia durante el seguimiento sin complicaciones mayores

Bibliografía

Barry J, Lembke A, Gisbert PA, 2007. Affective disorders in epilepsy. Ettinger AB, Kanner AM. Psychiatric issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Williams;. 203-247.

Berg A. , 2017. Psychiatric and Behavioral Comorbidities in Epilepsy: A Critical Reappraisal. . - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5498258/>

Chapell R, Reston J, Snyder D, Treadwell J, Treager S, Turkelson C, 2003, Management of treatment-resistant epilepsy. Evid Rep Technol Assess (Summ); 77: 1-8

Englot DJ, 2019. Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22304450/>

Espinosa-Jovel CA, Pardo CM, Moreno CM, Vergara J, Hedmont D, Sobrino-Mejía FE, 2014, Demographic and social profile of epilepsy in a vulnerable low-income population in Bogotá, Colombia. Neurologia; Dec 15

FM, B. ,2019. Childhood epilepsy in relation to mental handicap and behavioural disorders. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11858202>.

FM, B. ,2019. Cognitive and behavioral outcomes of epileptic syndromes: implications for education and clinical practice. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105481>

Goldenberg, M. ,2019. Overview of Drugs Used For Epilepsy and Seizures: Etiology, Diagnosis, and Treatment. [online] PubMed Central (PMC). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2912003/#b10-ptj35_7p392

Harward S. ,2017. Seizure Outcomes in Occipital Lobe and Posterior Quadrant Epilepsy Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery*, Volume 82, Issue 3, March 2018, Pages 350–358

Jobe PC, Dailey JW, Wernicke JF. 1999, A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol.* 13(4):317-56.

Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. 2006, Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 HealthStyles Survey. *Epilepsia.* Nov. 47(11):1915-21. [Medline].

Lee S. ,2016. Epilepsy in children with a history of febrile seizures - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4781735/>

Mohan M. ,2018. The long-term outcomes of epilepsy surgery. [online] Journal Plos. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0196274>

Murray DM, e. ,2019,. Prediction of seizures in asphyxiated neonates: correlation with continuous video-electroencephalographic monitoring. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818547>

Nariño González, D., & Esteban Caycedo, E. A. ,2013,. Cirugía de epilepsia: evaluación prequirúrgica del paciente candidato. *Protocolo propuesto para el Hospital Universitario San Ignacio. Universitas Medica*, 54(4), 517-535. Recuperado a partir de <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/16270>

Organización Mundial de la Salud. *Trastornos neurológicos: desafíos para la salud pública.* Ginebra: OMS; 2006. Disponible en: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2008/Trastornos_Neurológicos.pdf

Organización Panamericana de la Salud. *Estrategia y plan de acción sobre la epilepsia.* 51.º Consejo Directivo de la OPS, 63.a Sesión del Comité Regional de

la OMS para las Américas, 26 al 30 de septiembre de 2011. Documento CD51/10 y Resolución CD51.R8. Washington, DC: OPS; Disponible en: <http://new.paho.org/hq/dmdocuments/epilepsia%20doc.pdf>.

Organización Panamericana de la Salud. Informe sobre la Epilepsia en América Latina y el Caribe. Washington, DC: OPS; 2013 en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=935&Itemid=1106&lang=es

Villanueva V, Girón JM, Martín J, Hernández-Pastor LJ, Lahuerta J, Doz M, et al. Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: the ESPERA study, 2013. *Neurologia* May;28(4):195-204

World Health Organization. Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications. Sixty-Eight World Health Assembly. Document A68/12 and Resolution A68R20. Geneva: WHO; May 2015. Disponible en: http://apps.who.int/gb/e/e_wha68.html