

Apuntes sobre la cirugía de la epilepsia farmacorresistente

Notes about drug-resistant epilepsy surgery

Hodelín Mainard, Edwin Humberto; Quintanal Cordero, Nelson Ernesto; Morales Chacón, Lilia; Hernández Díaz, Zenaida; Abreu Duque, Armando

 Edwin Humberto Hodelín Mainard

revistaacc@academiaciencias.cu

Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba, Cuba

 Nelson Ernesto Quintanal Cordero

Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba, Cuba

 Lilia Morales Chacón

Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba, Cuba

 Zenaida Hernández Díaz

Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba, Cuba

 Armando Abreu Duque

Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba, Cuba

Anales de la Academia de Ciencias de Cuba

Academia de Ciencias de Cuba, Cuba

ISSN-e: 2304-0106

Periodicidad: Cuatrimestral

vol. 11, núm. 3, e.972, 2021

revistaacc@academiaciencias.cu

Recepción: 09 Enero 2021

Aprobación: 06 Julio 2021

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/444/4442475038/>

Autor de correspondencia: revistaacc@academiaciencias.cu

Resumen: La epilepsia es de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes. La complejidad del manejo de los pacientes con epilepsia farmacorresistente, candidatos a cirugía hace necesario el dominio de las características de la enfermedad y de las técnicas quirúrgicas para su mejoría, de esta forma se podrá ofrecer la mejor opción de tratamiento al enfermo. El objetivo fundamental de la cirugía de la epilepsia es lograr la resección (o desconexión) de las áreas corticales o conexiones responsables de la generación de las crisis, para controlar las mismas, y así lograr mejoría de la calidad de vida del paciente. Las categorías generales de la cirugía de la epilepsia son las técnicas resectivas, desconectivas, neuromoduladoras y la radiocirugía. La opción de tratamiento quirúrgico para pacientes con epilepsia farmacorresistente debe estar precedida de una exhaustiva evaluación prequirúrgica cuyo eslabón fundamental es la determinación de la zona epileptogénica y sus características.

Palabras clave: *cirugía de la epilepsia, neurocirugía, neurocirugía funcional.*

Abstract: Epilepsy is one of the most frequent neurological diseases. The complexity of treating candidate-for-surgery drug-resistant epilepsy patients makes it necessary to know the disease's characteristics and the surgical techniques for its improvement; it is thus possible to offer the best therapeutic option to the patient. The fundamental objective of epilepsy surgery is to achieve resection (or disconnection) of the cortical areas or connections responsible for the generation of seizures, in order to control them, and thus achieve an improvement in the patient's quality of life. The general categories of epilepsy surgery are resective, disconnective, neuromodulatory techniques, and radiosurgery. The option of surgical treatment for patients with drug-resistant epilepsy must be preceded by an exhaustive pre-surgical evaluation whose fundamental link is the identification of the epileptogenic zone and its characteristics.

Keywords: *epilepsy surgery, neurosurgery, functional neurosurgery.*

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes. Puede ser el resultado de múltiples causas subyacentes. La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) la define como una enfermedad del cerebro caracterizada por cualquiera de las condiciones siguientes: al menos 2 crisis espontáneas (o reflejas) que ocurren con una diferencia de más de 24 horas; una crisis espontánea (o refleja) y la probabilidad de crisis ulteriores similares al riesgo de recurrencia general (al menos 60 %), después de 2 crisis espontáneas que ocurren sobre los próximos 10 años; diagnóstico de un síndrome epiléptico. ^(1,2,3)

Esta enfermedad es responsable de una gran carga social y económica. Para el 2016 se estimó 45,9 millones de pacientes con epilepsia activa a nivel mundial, y en el 2019 esta cifra aumentó a 50 millones de personas que padecían de dicha enfermedad. ^(4,5,6)

Hasta el 40 % de las personas con epilepsia se consideran médicamente no tratables o farmacorresistentes (definida como el fallo de la respuesta a dos o más fármacos antiepilépticos correctamente indicados y usados), de estos, entre el 5 % y el 10 % pueden ser candidatos a cirugía. ^(2,5)

La epilepsia farmacorresistente crónica conlleva a un mal pronóstico, con una tasa de mortalidad de 1 por 200 habitantes en 1 año como consecuencia directa de las crisis. Se describe, además, un incremento en el riesgo de muerte súbita inexplicable, así como un importante costo sanitario que deriva del uso de nuevos y múltiples medicamentos y de una mayor necesidad de atención sanitaria. ⁽⁵⁾

Cerca del 80 % de los pacientes con epilepsia focal referidos a centros de epilepsia para potencial cirugía tienen epilepsia del lóbulo temporal (ELT). La mayoría de los casos con epilepsia extratemporal corresponde al lóbulo frontal o central prerrolándica, la prevalencia de las mismas, justifican el desarrollo de las técnicas quirúrgicas de estas áreas; por consiguiente, la comprensión de fisiopatología subyacente y la capacidad tecnológica para evaluar y tratar estos trastornos epilépticos ha progresado a niveles que permiten una intervención segura y efectiva. ^(5,7)

Las epilepsias extratemporales son más variadas en su presentación y manejo que la ELT, pero la extensión de la resección quirúrgica, está determinada por los principios de la identificación certera de trastornos unifocales potencialmente quirúrgicos y de la zona epileptogénica (ZE), así como del área elocuente normal que debe ser preservada. ⁽⁷⁾

Se considera que el paciente candidato quirúrgico ideal, con altas probabilidades de control de las crisis y bajo riesgo de complicaciones tras la cirugía es aquel que tiene lesión en imagen de resonancia magnética (RM) bien circunscrita;

ta; posee descargas interictales en el electroencefalograma bien focalizadas; características clínicas de las crisis que indican un inicio focal; concordancia entre las características arriba descritas; bajo riesgo de déficit neurológico con la resección quirúrgica de la ZE, además de no tener otras ZE potenciales. ⁽⁸⁾

En la práctica diaria estas condiciones no siempre suceden, y en ocasiones la imagen de RM no muestra lesión cortical que sea concordante con la hipótesis electroclínica o funcional generada por el video electroencefalograma (también conocida como casos RM negativos). ⁽⁷⁾ Esto aumenta la complejidad del manejo de los pacientes con epilepsia farmacorresistente, lo cual hace necesario el dominio de las características de la enfermedad para poder ofrecerle la mejor técnica quirúrgica de considerarse la cirugía.

NOTAS DE AUTOR

Autor para la correspondencia: edwinh@nauta.cu

DESARROLLO

Métodos

Se realizó una revisión narrativa a partir del estudio documental de revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías de práctica clínica, artículos originales, tesis doctorales, conferencias y materiales audiovisuales que se encontraron en las bases de datos electrónicas y sitios web tales como Medline, Clinical Key, PubMed, Scopus, SciELO. Se utilizaron los siguientes criterios de búsqueda: artículos en idioma inglés y español, publicados en los últimos 10 años, sobre cirugía de la epilepsia farmacorresistente. De un total de 1997 artículos, se revisaron 136. También se realizó la revisión de la temática en cuestión en dos textos de la literatura clásica especializada.

Resumen de los antecedentes históricos de la cirugía de la epilepsia

Las descripciones iniciales sobre la epilepsia aparecen en el papiro de Edwin Smith, 3000 a. n. e., donde se habla de enfermos poseídos por espíritus y trepanaciones con fines religiosos, buscando que el ser maléfico abandonara al paciente por esa “ventana”. Imhotep (aprox. 2690-2610 a.c.) utilizó la palabra “cerebro” y habla de convulsiones. En el código de Hammurabi (1750 a.C.) aparece una enfermedad denominada “bennu”, nombre del demonio al que los babilonios hacían responsables de causar la epilepsia. El Sakikku, unos de los textos médicos más antiguos (1067-1046

a. C.) utilizó la palabra “cerebro” y habla de convulsiones. En el código de Hammurabi (1750 a. C.) aparece una enfermedad denominada “bennu”, nombre del demonio al que los babilonios hacían responsables de causar la epilepsia. El Sakikku, uno de los textos médicos más antiguos (1067-1046 a. C.) se utilizan los términos “antashubba” y “migtu” para referirse a la epilepsia.^(9,10)

Hipócrates (siglo V a. C.) la denomina “enfermedad sagrada” y se refiere a su origen cerebral. Galeno (129-201 d. C.) fue el primero en aseverar que el cuadro era una enfermedad y no

un fenómeno divino; defendía que las trepanaciones debían realizarse contralateral al lado de la crisis. Avicena (980-1037 d. C.) introdujo el término epilepsia.^(9,10)

El desarrollo científico comenzó a opacar al oscurantismo; de esta manera Bravais, en 1827, relacionó la presencia de las crisis con lesiones en la corteza cerebral; H. Jackson en 1888 describió las crisis focales. En 1886 Víctor Horsley operó al primer paciente con epilepsia y realizó la resección del lóbulo temporal en un enfermo con un tumor cerebral. Harvey Cushing en 1912 realizó el mapeo de la corteza cerebral. En 1935, Foerster y Altenburger realizaron el primer registro electrocorticográfico.^(9,10)

Penfield, el mayor epileptólogo del siglo XX, entre 1928 y 1950 operó a 68 pacientes con epilepsia, de ellos 55 % con mejoría de las crisis. En los años 50, Talairach, en Francia, diseñó un marco de esterotaxia para la colocación de electrodos profundos y la realización de registros electroencefalográficos.⁽⁹⁾

Otras técnicas quirúrgicas introducidas con el tiempo para el tratamiento de la epilepsia como la craniotomía descompresiva, la ligadura de la arteria carótida interna, gan- gliectomía cervical, la denervación del seno carotídeo, la simpatectomía periarterial de los vasos cervicales fue abandonada de forma completa por ineficacia de sus resultados terapéuticos.⁽¹¹⁾

La gran “explosión” en la cirugía de la epilepsia sucedió a partir de 1975, debido a los adelantos científico-técnicos en la comprensión de las crisis, la interpretación, el diagnóstico y los procedimientos operatorios. Entre los avances más relevantes están la microcirugía, el videoelectroencefalograma, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética.⁽⁹⁾

En Cuba la cirugía de la epilepsia comenzó en los años 50, a partir de la influencia de los trabajos de Penfield, por lo que se crearon 2 grupos quirúrgicos: los del profesor Carlos Manuel Ramírez Corría y el doctor Jorge Picaza, quienes realizaron distintos procedimientos. En el 1988 fue practicada una callosostomía por el profesor Roger Figueredo en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de Ciudad de la Habana, momento que marcó el renacer de la cirugía de la epilepsia en Cuba.⁽⁹⁾

En el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN) se ofrece tratamiento integral a pacientes con epilepsia a partir de la conformación en el 2001 del Grupo de Cirugía de la Epilepsia de dicha institución, dentro de estas modalidades terapéuticas se encuentra el tratamiento quirúrgico para la epilepsia farmacorresistente. Este centro ha hecho extensivo sus servicios a pacientes de otros países, incluso en el marco de la colaboración intergubernamental, como es el caso del convenio Cuba-Venezuela. Debido a la experiencia

acumulada por dicha institución, en mayo del 2016 se conformó el Programa Nacional Integral de Cirugía de Epilepsia, y se incorporan bajo estas doctrinas al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y al Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez.^(12,13)

Epidemiología de la epilepsia

La epilepsia afecta a una porción considerable de la población mundial y es responsable de una gran carga social y económica. Para el 2016, a nivel mundial, se estimó 45,9 millones de pacientes con epilepsia activa (continúan con crisis o necesitan tratamiento, pueden ser idiopática y secundaria). La tasa de mortalidad global ajustada a la edad de la epilepsia idiopática fue de 1,74 por cada 100 000 habitantes.^(4,5)

En Cuba, en dicho año, se estimó la prevalencia de la epilepsia de 280 a 330 enfermos por cada 100 000 habitantes. A nivel mundial la incidencia de muerte súbita en epilépticos es de 3 a 4 veces mayor comparada con individuos sin epilepsia. Estas tasas resultan mayores en países pobres.^(4,5,6)

Para el 2019 la cifra de enfermos de epilepsia a nivel mundial aumentó a más de 50 millones de personas. La proporción estimada de la población general con epilepsia activa osciló entre 4 y 10 por 1000 personas.⁽⁶⁾

Por año se diagnostican 5 millones de casos de epilepsia en el mundo. En los países de altos ingresos, 49 de cada 100 000 personas son diagnosticadas de epilepsia cada año. En los países de ingresos bajos y medianos, esa cifra puede ser hasta 139 de cada 100 000 personas; se plantea que cerca del 80 % de los pacientes epilépticos viven en estas zonas. Esto se debe probablemente al mayor riesgo de enfermedades endémicas tales como el paludismo o la neurocisticercosis; la mayor incidencia de traumatismos relacionados con accidentes de tránsito y el parto; variaciones en la infraestructura médica, la disponibilidad de programas de salud preventiva y la accesibilidad de la atención.⁽⁶⁾

Con la opción de tratamiento quirúrgico se puede lograr remisión de las crisis hasta en un 80 % de los pacientes con epilepsia focal farmacorresistente, de ellos, hasta el 41 % permanecen con total libertad de crisis por varios años.^(14,15)

Red cortical y subcortical en la epilepsia

Las crisis focales varían considerablemente en su ZE y su semiología, pero parece que se propagan a lo largo de circuitos neurales comunes, tales como la red cortico-estriatal-talámica y el circuito límbico de Papez. Estas vías proveen nodos en los que las herramientas neuromoduladoras pueden influir en la propagación de la información nerviosa, e incluye las oscilaciones patológicas que median los efectos conductuales de las crisis.⁽¹⁶⁾

Objetivos de la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia

El objetivo fundamental de la cirugía de la epilepsia es lograr la completa resección (o desconexión) de las áreas corticales o conexiones responsables de la generación de las crisis. Así se puede llevar a un control completo de las crisis, y lograr mejoría de la calidad de vida del paciente. Por consiguiente, el objetivo fundamental de la evaluación prequirúrgica, es el mapeo exacto e integral de la red anatomoelectroclínica que define a la enfermedad epiléptica.^(5,17,18)

Debido a que la ZE puede sobreponerse a áreas elocuentes del cerebro (áreas cerebrales con gran actividad funcional), otro objetivo fundamental de la evaluación prequirúrgica es mapear la extensión de la ZE y sus posibles superposiciones con regiones funcionales clínicamente comprobables. Las herramientas no invasivas para lograr estos objetivos incluyen el registro de las características semiológicas de las crisis, electroencefalografía en el cuero cabelludo (EEG) (registro de los patrones ictales e interictales), y test neuropsicológicos. También se encuentra la RM de alto campo, tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT por sus siglas en inglés) ictal, y magnetoencefalografía (MEG).^(5,17,18)

Aproximación clínica y técnicas usadas en la evaluación prequirúrgica

Los aspectos que se deben esclarecer durante la evaluación prequirúrgica de la cirugía de la epilepsia son la localización y extensión de la ZE; el posible impacto de la resección planificada en el estado cognitivo y emocional del paciente; posible impacto de la operación en la situación social del paciente.⁽⁵⁾

proximación clínica. La evaluación prequirúrgica de la epilepsia debe ser considerada después del diagnóstico de epilepsia.⁽¹⁷⁾ La ILAE clasifica a esta enfermedad según tres niveles: el tipo de crisis, el tipo de epilepsia y el síndrome epiléptico. Conocer la etiología puede optimizar la clasificación con una importante implicación en el tratamiento del paciente. Las causas definidas son de origen estructural, genético, infeccioso, metabólico, inmunológico o desconocidas.⁽³⁾

Según el tipo de crisis, la epilepsia se clasifica en: focal, generalizada, y desconocida. Según el tipo de epilepsia son: epilepsia generalizada, epilepsia focal, epilepsia combinada focal y generalizada, y epilepsia desconocida. El otro pilar de la clasificación está dado por los síndromes epilépticos, los cuales se subdividen en neonatales e infantiles, de la niñez, de la adolescencia y adultez, y los observados en cualquier edad.⁽³⁾

Aproximación clínica. La evaluación prequirúrgica de la epilepsia debe ser considerada después del diagnóstico de epilepsia.⁽¹⁷⁾ La ILAE clasifica a esta enfermedad según tres niveles: el tipo de crisis, el tipo de epilepsia y el síndrome epiléptico. Conocer la etiología puede optimizar la clasificación con una importante implicación en el tratamiento del paciente. Las causas definidas son de origen estructural, genético, infeccioso, metabólico, inmunológico o desconocidas.⁽³⁾

Según el tipo de crisis, la epilepsia se clasifica en: focal, generalizada, y desconocida. Según el tipo de epilepsia son: epilepsia generalizada, epilepsia focal, epilepsia combinada focal y generalizada, y epilepsia desconocida. El otro pilar de la clasificación está dado por los síndromes epilépticos, los cuales se subdividen en neonatales e infantiles, de la niñez, de la adolescencia y adultez, y los observados en cualquier edad.⁽³⁾

La epilepsia del lóbulo frontal (ELF) es el segundo síndrome epiléptico focal más común después de la ELT. Resulta frecuente en la literatura especializada dividir a las crisis lobares frontales en tres subtipos fundamentales: motora parcial, motora suplementaria, y parcial compleja, pero se reconoce que hay gran cantidad de subtipos. Las crisis motoras parciales están caracterizadas por actividad focal clónica con conservación de la consciencia, mientras que la detención del lenguaje, el pestañeo, y las posturas tónicas asimétricas a menudo sugieren la diseminación eléctrica al área motora suplementaria. Las crisis

parciales complejas en la ELF típicamente abarcan síntomas y signos tales como la mirada fija, vocalización, disminución de la capacidad de respuesta, y en algunas ocasiones movimientos involuntarios bimanuales y de ambos pies. ⁽⁷⁾

Las crisis frontales pueden ser difíciles de describir, en contraste con los patrones bien reconocidos de las crisis del lóbulo temporal, en las cuales la semiología es mucho más limitada, y el despliegue de las crisis es mucho más lento. ⁽⁷⁾

La ILAE clasifica a la ELT en dos subtipos principales: epilepsia mesial, y epilepsia lateral o neocortical. En la semiología clínica, el síntoma más frecuentemente observado es la sensación epigástrica ascendente, síntomas autonómicos y psíquicos. Algunas crisis usualmente comienzan con ruptura de contacto, automatismos orodeglutorios y posturas distónicas asimétricas. Frecuentemente, en el período postictal hay desorientación y amnesia del episodio. ⁽¹⁹⁾

Evaluación neuropsicológica. La evaluación neuropsicológica, en la actualidad es indicada a todos los pacientes con epilepsia farmacorresistente, posibles candidatos de cirugía para el control de las crisis. El especialista en neuropsicología aborda aspectos relacionados con las esferas psicológicas, sociales y cognitivas de los individuos. Esta evaluación se realiza tanto en la etapa prequirúrgica, como en la postquirúrgica. ⁽²⁰⁾

Técnicas no invasivas necesarias para la localización de la ZE. Para algunos grupos de neurocirujanos, los dos estudios más importantes y necesarios a realizar en pacientes posibles candidatos a tratamiento quirúrgico de la epilepsia son la RM de alto campo, y el monitoreo por video EEG de cuero cabelludo. ⁽¹⁷⁾

La RM de alto campo ha proporcionado mejor comprensión de la organización estructural y funcional del cerebro humano, así como las alteraciones de conectividad que subyacen en trastornos neurológicos. El conocimiento de la conectividad cerebral en la epilepsia es de particular importancia, ya que incluso las crisis focales pueden generarse en el contexto de la distribución de la red cerebral epileptogénica. ^(17,21,22)

El grabado del video electroencefalograma (video EEG) prolongado se realiza en una unidad especializada; resulta

necesario para confirmar el diagnóstico de la epilepsia (a través de patrones ictales e interictales); genera la hipótesis de las estructuras de la red involucradas en la generación y progresión de las crisis (a través del análisis semiológico de las crisis capturadas por el video) para llevar a una formulación clara de la hipótesis anatomoelectroclínica. ⁽¹⁷⁾

Técnicas invasivas en la evaluación prequirúrgica. Las técnicas no invasivas son útiles en la identificación del área general de la ZE en gran número de pacientes, pero no define de manera cabal su localización sublobar y su extensión. ⁽¹⁷⁾

La realización de técnicas invasivas debe considerarse en los casos siguientes: ⁽¹⁷⁾

- La RM no muestra lesión cortical que sea concordante con la hipótesis electroclínica o funcional generada por el video EEG (también conocida como casos RM negativos).
- La localización anatómica de una lesión identificada por RM (y la localización al mismo tiempo de un área focal hipometabólica en la PET) no es concordante con la hipótesis electroclínica.
- La existencia de dos o más lesiones anatómicas con al menos la localización de una de ellas discordante con la hipótesis electroclínica, o las dos lesiones están localizadas dentro de la misma red funcional y no resulta claro si una de ellas o las dos son las epileptogénicas.
- La hipótesis anatomoelectroclínica (RM negativa o lesión identificable por RM) involucra áreas elocuentes potenciales.

En estos casos, la evaluación invasiva llevará a la formulación de una clara estrategia quirúrgica. La recomendación del monitoreo invasivo y sus modalidades se deben realizar después de la discusión en colectivo multidisciplinario de los hallazgos de los exámenes no invasivos. ⁽¹⁷⁾

Para lograr estos propósitos se emplean dos métodos invasivos extraoperatorios:

- Electrodo de tiras o grillas subdurales: Utilizado en pacientes con lesiones evidentes en la superficie cortical (se excluye al giro cingulado, área interhemisférica, surcos profundos, zona mesial frontal o temporal), en particular aquellos pacientes en los cuales la principal indicación para la evaluación invasiva es el mapeo de la corteza elocuente o electrofuncional en el establecimiento de una lesión cortical.⁽¹⁷⁾
- Implantación vía estereotáctica de electrodos profundos de EEG: Facilita la determinación de la ZE en áreas de difícil acceso o profundas tales como la cara mesial del temporal, área opercular, cíngulo, región interhemisférica, región orbitofrontal posterior, ínsula o la profundidad de los surcos. También se emplea si el estudio subdural invasivo falla de forma previa en la determinación de la ZE; para la exploración bihemisférica extensa (en particular en la sospecha de epilepsias focales que emergen de las regiones interhemisféricas o regiones insulares profundas); evaluación prequirúrgica sugestiva de la existencia de una red funcional multilobar (ej. sistema límbico) en presencia de RM normal.⁽¹⁷⁾

La electrocorticografía también constituye una herramienta de uso obligatorio durante la cirugía de la epilepsia siempre que sea posible el registro en el área cerebral afectada. Esta técnica facilita identificación exacta de la ZE sin el efecto de la impedancia de los tejidos epicraneales, mapea las funciones corticales y predice los resultados de la cirugía, lo cual permite realizar el procedimiento quirúrgico elegido con mayor seguridad.⁽²³⁾

También durante la realización del acto quirúrgico se pueden combinar el empleo de la electrocorticografía con la electroencefalografía en dependencia de la técnica quirúrgica empleada y sus objetivos.

Síndromes epilépticos remediables quirúrgicamente

Se conocen más de 40 síndromes clínicos, pero hay algunos que, por su excelente evolución tras la cirugía y mala respuesta reiterada a los fármacos antiepilépticos, se describen como síndromes remediables quirúrgicamente.⁽²⁴⁾

En los centros con servicio de cirugía de epilepsia, la ELT ocupa el primer lugar como entidad con mejor resolución quirúrgica; las extratemporales se presentan en segundo lugar, dentro de este grupo, la ELF es la segunda causa de crisis parciales farmacorresistentes; el tercer lugar lo ocupan las regiones multilobares (corteza sensorimotora, la región opercular frontoparietotemporal y la unión temporoparietooccipital); en cuarto lugar están los síndromes hemisféricos difusos, por ejemplo, la encefalitis de Rasmussen.⁽²⁴⁾

Técnicas quirúrgicas para la epilepsia

La epilepsia extratemporal obedece una amplia gama de etiologías. En comparación con la ELT y su cirugía, la anatomía es variada, la identificación de focos epileptógenos es más difícil, y la probabilidad de control quirúrgico de las crisis es menor.⁽⁷⁾

En general, el tratamiento quirúrgico de la epilepsia debe considerarse en aquellos pacientes que:^(7,24,25)

- Las crisis no han sido controladas por el tratamiento adecuado con dosis máxima tolerable de medicamentos anticonvulsivantes (al menos 2 años consecutivos con tratamiento con dos drogas antiepilépticas).
- Las crisis interfieren con el desarrollo psicológico e intelectual, desempeño laboral y social.

- Todas las áreas potencialmente epileptogénicas han madurado, la tendencia de las crisis (características y frecuencia) son estables, y no hay tendencia a la regresión espontánea.
- El paciente está muy motivado con cooperar con el régimen diagnóstico exhaustivo y los largos procedimientos operativos.

La psicosis crónica constituye una contraindicación para el tratamiento quirúrgico, pero no la epilepsia relacionada con la psicosis aguda. El retardo mental no constituye una contraindicación. ^(7,24,25)

Categorías generales de la cirugía de la epilepsia: ^(7,25,26)

- a) Resección:
 - Hemisferectomía anatómica: resección de un hemisferio cerebral.
 - Lobectomía: resección de un lóbulo cerebral.
 - Topectomía: resección de un área focal de la corteza cerebral.
 - Lesionectomía: resección focal de la lesión que genera las crisis.
- b) Desconexión:
 - Callosotomía: desconexión de los dos hemisferios.
 - Transección subpial múltiple: desconexión de un área focal de la corteza cerebral.
 - Hemisferectomía funcional: desconexión de un hemisferio cerebral.
- c) Estimulación o neuromodulación:
 - Estimulación del nervio vago.
 - Estimulación talámica anterior.
 - Neuroestimulación sensible.
- d) Radiocirugía:
 - Estereotáctica.

Técnicas resectivas

Hemisferectomía anatómica. Para considerar realizar la hemisferectomía, el paciente debe tener epilepsia originada en un solo hemisferio cerebral. Las técnicas de la hemisferectomía se agrupan en dos grupos mayores: aquellas que realizan la exéresis total de la corteza del hemisferio, y las que asocian la exéresis cortical parcial con la desconexión. ⁽²⁵⁾

La hemisferectomía anatómica se reserva para aquellos pacientes con entidades selectas, tales como la hemimegalencefalia y malformaciones difusas del desarrollo cortical,

debido en parte a la gran distorsión anatómica que se puede encontrar; cuando no se logran los objetivos terapéuticos con una hemisferectomía desconectiva previa. ⁽²⁵⁾

Topectomía. La topectomía es la resección de un área focal cortical cerebral. Puede realizarse esta técnica cuando las crisis emergen de un área cerebral focal no elocuente; con la misma se evita la resección innecesaria de la sustancia blanca subyacente, para preservar la integridad de las fibras comisurales, de asociación y de proyección. ⁽⁷⁾

Entre las enfermedades más representativas que pueden tratarse con la topectomía se encuentran: la esclerosis tuberculosa; el síndrome de Sturge-Weber; neurofibromatosis tipo 1; tumor neuroepitelial disembrionárico, trastornos de la migración neuronal; polimicrogiria; lisencefalia. ⁽⁷⁾

La resección no lesional extratemporal está asociada a peor control de las crisis y a mayor incidencia de morbilidad postoperatoria que la cirugía resectiva temporal o lesional. ⁽⁷⁾

Lobectomía. No existe un abordaje estándar para la re- sección lobar frontal, como lo es la lobectomía temporal anterior. No obstante, los abordajes quirúrgicos al lóbulo frontal pueden dividirse de manera general en mediales y laterales, basados primariamente en los aspectos técnicos para obtener accesos hacia los blancos de la resección.⁽⁷⁾

Lesionectomía. Consiste en la extirpación selectiva de la lesión que afecta la corteza, habitualmente con sus márgenes, por lo que es necesario demostrar que la ZE coincide en su totalidad con el área de la lesión estructural y no existe tejido adyacente o distante implicado en la génesis de las crisis epilépticas.⁽²⁶⁾

Técnicas desconectivas

Callosotomía. Su objetivo es aislar la actividad epiléptica por interrupción los tractos de sustancia blanca que conectan a los hemisferios y de esta forma inhibir la propagación de las crisis. Este proceder es paliativo y no es una opción recomendable para aquellos pacientes con foco epileptógeno resecable, que de manera previa debe ser descartado por video EEG, RM, y en algunos casos por la TEP y la SPECT.⁽⁷⁾

Esta técnica puede ofrecer mejoría en pacientes con crisis atónicas, síndrome de Lennox-Gastaut, encefalitis de Rasmussen, y la hemiplejía infantil, también se emplea en pacientes con focos epileptógenos múltiples o inaccesibles.⁽⁷⁾

Las complicaciones asociadas a la callosotomía se relacionan con el abordaje quirúrgico (ej. hematoma epidural, hematoma subdural, meningitis, y trombosis venosa profunda) o debido a los síndromes que se generan como resultado de la propia desconexión. Las complicaciones asociadas a la desconexión de los hemisferios incluyen el mutismo, el síndrome de la desconexión aguda, el síndrome de la desconexión posterior, y el síndrome del cerebro dividido.⁽⁷⁾

No obstante, pasado varios meses de la realización de la callosotomía, los pacientes pueden tener su estado neurológico de base, que de no ser así puede relacionarse al síndrome de la desconexión crónica.⁽⁷⁾

En ocasiones esta técnica puede verse limitada debido a anomalías anatómicas detectadas durante el acto quirúrgico como puede ser la fusión de los cíngulos, lo cual impide visualizar el cuerpo calloso.⁽⁷⁾

Transección subpial múltiple (TSM). La resección del foco epiléptico en la corteza elocuente tiene como resultado un déficit inaceptable. La técnica quirúrgica de la TSM intenta resolver este problema basándose en la diferencia entre la organización horizontal y vertical de las estructuras corticales del cerebro. El principio organizacional maestro en la corteza cerebral es la columna vertical funcional, con su orientación vertical de las fibras aferentes, eferentes y del suministro sanguíneo. Al mismo tiempo, las crisis se diseminan en parte de forma horizontal a través de la sustancia gris. La TSM consiste en la desconexión de las columnas de sustancia gris que yacen en áreas elocuentes. Esta técnica puede inhibir la sincronización y diseminación del foco epiléptico con una lesión mínima de la corteza.⁽⁷⁾

La TSM puede usarse de manera cuidadosa en los trastornos siguientes: epilepsia parcial continua; crisis focal sensorial, somatosensorial, o de la corteza visual; actividad epileptogénica persistente en áreas elocuentes adyacentes a una resección previa o concomitante; síndrome de Landau-Kleffner; encefalitis de Rasmussen, status epilepticus.⁽⁷⁾

La complicación relacionada con la realización de la TSM en áreas elocuentes comprende déficit sutil y transitorio correspondiente la zona transecada. Este déficit es más pronunciado en la primera semana después de la cirugía. Según se resuelve el edema y las microhemorragias, la mayoría de los pacientes retornan al estado basal funcional dentro de 4 a 6 semanas.⁽⁷⁾

Hemisferectomía funcional. Esta técnica se considera en pacientes con ictus perinatal, síndrome de Sturge-Weber, o encefalitis de Rasmussen. El objetivo de este procedimiento es aislar la corteza hemisférica mientras se reduce el riesgo perioperatorio que es más prevalente con las técnicas anatómicas. Consiste en la

desconexión de las fibras frontales horizontales, las estructuras mesiales temporales, cuerpo calloso, la cápsula interna y la corona radiada. ⁽²⁵⁾

Técnicas neuromoduladoras eléctricas

Las técnicas neuromoduladoras eléctricas para la epilepsia extratemporal son indicadas cuando la epilepsia persiste a pesar de la resección del foco epileptógeno; o en circunstan-

cias paliativas cuando ningún foco epileptógeno se detecta en el EEG, técnicas de neuroimagen, ni en el estudio electrofisiológico invasivo. ⁽²⁷⁾

Tienen el inconveniente de ser técnicas costosas que impiden su adquisición en países de bajos ingresos.

Estimulación del nervio vago. La estimulación del nervio vago (ENV) envía pulsos eléctricos regulares de baja intensidad al cerebro, a través de un dispositivo similar al marcapasos. En esta cirugía no hay contacto directo con el cerebro y el paciente generalmente no siente las pulsaciones eléctricas. ⁽²⁸⁾

El objetivo de la ENV es reducir el número, duración y severidad de las crisis, también puede reducir el tiempo de duración del período postictal. Además, como resultado de esta técnica se incrementa la sensación de bienestar, mejora el humor, incrementa el estado de alerta, la memoria y las habilidades cognitivas, disminución de las visitas a los cuerpos de guardia por las crisis epilépticas. No obstante, la ENV no siempre resulta exitosa para todos los pacientes. ⁽²⁸⁾

Existen ciertas condiciones anómalas que contraindican el uso de la ENV, como en la actividad o conducta suicida; historia de esquizofrenia, trastornos psicoafectivos; trastorno bipolar. Tampoco se debe emplear en la agenesia de uno de los nervios vagos; tratamiento con otra forma de estimulación cerebral; arritmias cardíacas; disautonomías; neumopatías; úlcera gastroduodenal; síncope vasovagal y disfonía previa. ⁽²⁸⁾

Como complicaciones de este proceder se describen inflamación y dolor del sitio de la incisión, daño de los nervios cercanos, disfonía, tos, cefalea, insomnio, entre otros. ⁽²⁸⁾

Estimulación cerebral profunda (ECP) del núcleo anterior del tálamo. Los mecanismos del funcionamiento de la estimulación del núcleo talámico anterior permanecen sin esclarecer. La estimulación talámica y el registro por EEG del cuero cabelludo después de la cirugía da indicios de un ritmo de reclutamiento, evocada con estimulación de baja frecuencia, lo cual se correlaciona con la mejoría clínica. El núcleo es pequeño y se proyecta hacia y desde muchas estructuras corticales y límbicas. ⁽²⁷⁾

El acceso al núcleo se realiza a través de la cirugía estereotáctica, que permite implantar electrodos en esta estructura, los cuales son exteriorizados durante una semana para realizar estimulaciones de prueba. Durante este período se registran la frecuencia, severidad y duración de las crisis a través de la video telemetría de los electrodos y el EEG del cuero cabelludo. Se prueba un patrón de estimulación y si es eficaz y tolerado sin efectos adversos, el paciente puede ser sometido a la implantación completa del sistema, que incluye un generador de pulso que se implanta en el tejido subcutáneo. ⁽²⁷⁾

La ECP es ajustable y reversible, de esta manera los efectos adversos pueden ser evitados. La ECP reemplaza a la cirugía de lesión debido a su baja tasa de mortalidad y reducción de serias complicaciones tales como las hemorragias y efectos adversos sobre la cognición, el lenguaje y la deglución. No obstante, las técnicas de la ECP tienen un alto riesgo de infección debido a la neuroprótesis y complicaciones relacionadas al largo tiempo del proceso de implantación. Entre los efectos adversos ligeros y pasajeros de la ECP se encuentran nistagmos episódicos con la estimulación cíclica, alucinaciones auditivas, ideación paranoide, anorexia y letargo. ⁽²⁷⁾

Neuroestimulación de lazo cerrado. El sistema de neuroestimulación de lazo cerrado (smart stimulation), consiste en un sistema cerrado de retroalimentación que responde y acaba de manera automática con la actividad epileptiforme, usando estimulación cerebral profunda o cortical directa. ^(7,27) Este sistema también

tiene la ventaja de ser un electrocorticograma continuo a largo plazo, de forma ambulatoria, que facilita la detección y tratamiento de la actividad epiléptica en la ZE en un ambiente natural. También incrementa la eficiencia y durabilidad de la batería del equipo, y reduce los efectos adversos. ⁽²⁷⁾

Radiocirugía estereotáctica

Su finalidad es administrar radiaciones ionizantes, mediante técnicas estereotácticas de forma localizada y muy precisas, en una sola lesión, con el objetivo de inactivar el sustrato patológico dentro del campo de la radiación. Su eficacia y seguridad dependen, principalmente, de dos factores: la capacidad de proporcionar con precisión dosis elevadas de radiación sobre la región patológica, y la capacidad de reducir al máximo la radiación de los tejidos circundantes, utilizando unos aditamentos denominados colimadores. Este sistema permite irradiar las diferentes zonas de una lesión de morfología irregular; de esta forma, las dosis terapéuticas se conforman a volúmenes como cualquier morfología y puede irradiarse la totalidad de la lesión sin sobrepasar sus límites. ⁽²⁶⁾

Este tratamiento puede ser una alternativa en los enfermos con epilepsia focal secundaria a esclerosis temporal media, malformaciones vasculares, tumores benignos y hamartomas hipotalámicos. ⁽²⁶⁾

Las principales ventajas son su baja morbilidad operatoria, posibilidad de acceder a lesiones profundas, reducción del período de ingreso hospitalario y posibilidad de ofrecer el tratamiento a enfermos que, por su edad y enfermedades concomitantes, presentan mayor riesgo quirúrgico. ⁽²⁶⁾

Los inconvenientes incluyen el retraso en observarse la respuesta clínica, la limitación del volumen de tejido que puede tratarse, y los cambios muy tardíos que podrían aparecer dentro del volumen tratado. ⁽²⁶⁾

Otras técnicas quirúrgicas

Se han descrito en la literatura especializada otras técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente como es la amigdalohipocampectomía selectiva y los abordajes ablativos estereotácticos. Ejemplos de esta última técnica citada son la termocoagulación con radiofrecuencia guiada por estereoelectroencefalografía, y la terapia termal intersticial con láser; las mismas permiten la lesión de la zona epileptogénica o las vías de propagación de las crisis (fórnix, comisura anterior, etc.) en casos selectos. ^(29,30,31)

Estas técnicas se han desarrollado con el objetivo de alcanzar los mismos resultados en libertad de crisis de los pacientes operados, con menor morbilidad comparado con las técnicas resectivas abiertas, con la consecuente reducción del costo sanitario debido a la menor estadía y reingresos hospitalarios de los pacientes. ^(29,30,31)

Investigaciones básicas en el tejido cerebral

Los estudios básicos del tejido cerebral obtenido después de una cirugía revisten significativa importancia, no solo por posibilitar el diagnóstico patológico, sino también por permitir dilucidar una serie de mecanismos y procesos biológicos que ocurren en estas áreas cerebrales. Estos estudios ayudan a esclarecer la causa de la epilepsia, a explicar los mecanismos fisiopatológicos que se producen, y a valorar y diseñar nuevas herramientas terapéuticas. ⁽³²⁾

Evolución y complicaciones de la cirugía de la epilepsia

Entre las complicaciones médicas descritas en la bibliografía se encuentra los pseudomeningoceles, hematoma subdural, trombosis de senos venosos, sangramiento intraoperatorio por ruptura de vasos corticales. La resección multilobar se relaciona a mayor cantidad de complicaciones neurológicas, de las cuales se han descrito la disfasia, síndrome parietal, paresia motora, mutismo, defectos visuales, deterioro de la memoria, y síndrome parietal transitorio.⁽³³⁾

Para determinar el éxito quirúrgico de la cirugía de la epilepsia se requiere de un seguimiento a largo plazo de los pacientes para asegurar una valoración más acertada del control de las crisis. Por lo tanto, una visión integral del resultado de la cirugía también deberá incluir una valoración de las implicaciones neurocognitivas, social, psiquiátrica y funcional, así como de las complicaciones potenciales, ya que el control de las crisis no es la única determinante en la determinación de la calidad de vida de los pacientes después de la cirugía.⁽³⁴⁾

La evaluación clínica postquirúrgica debe realizarse anualmente mediante la escala de Engel modificada, que hasta el momento es la clasificación estandarizada más difundida de los resultados postquirúrgicos. Por lo general se acepta como una buena evolución a los pacientes del grupo I y II.⁽²⁴⁾

CONCLUSIONES

La opción de tratamiento quirúrgico para pacientes con epilepsia farmacorresistente debe estar precedida de una exhaustiva evaluación prequirúrgica cuyo eslabón fundamental es la determinación de la zona epileptogénica y sus características, además de la determinación de las características semiológicas de las crisis. Un adecuado tratamiento quirúrgico permite el control de las crisis con la consecuente mejoría de la calidad de vida del paciente, al lograr en muchos de los casos su reinserción social.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forcadas I, Garamendi I, García A, Valle ME, Acera MA, Prats JM, *et al.* Epilepsia. En: Zarranz JJ. Neurología. 6ta Ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. Cap 17. 327-74p.
2. Moeller JJ, Hirsch LJ. Diagnosis and Classification of Seizures and Epilepsy. En: Winn HR. Yumans and Winn Neurological Surgery. 7ma Ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2017. Cap 61.388-95p.
3. International League Against Epilepsy [en línea]. Flower Mound, Texas: International League Against Epilepsy; 2018: [actualizado 29 de Jul 2018; citado 14 Mar 2019]. Epilepsy Classification; [1 pant.]. Disponible en: <https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy/epilepsy-classification-groupoverview.html>
4. GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurol [en línea]. [citado 14 Mar 2019]. Feb 2019;18:357-75. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30454-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30454-X)
5. Morales Chacón LM. Lineamientos del Capítulo Cubano de la Liga Internacional Contra la Epilepsia. En: Morales Chacón LM. Epilepsias farmacorresistentes. Su tratamiento en Cuba. La Habana: Ciencias médicas; 2017. Cap 1:1-8p.
6. Organización Mundial de la Salud [en línea]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 [citado 10 Mar 2021]. Epilepsia; [aprox. 13 pant.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
7. Gerard CS, Byrne RW. Surgical Techniques for Non–Temporal Lobe Epilepsy: Corpus Callosotomy, Multiple Subpial Transection, and Topectomy. En: Winn HR. Yumans and Winn Neurological Surgery. 7ma Ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2017. Cap 73:485-93p.

8. Morales Chacón LM. Alternativas terapéuticas no farmacológicas en las epilepsias farmacorresistentes. En Morales Chacón LM, Kochen S. *Epilepsias en el primer nivel de atención de la salud*. Buenos Aires: El autor; 2017. Cap 8:113-26p.
9. Goyenechea Gutiérrez FF, Hodelín Tablada R. Epilepsia refractaria. En: Goyenechea Gutiérrez FF, Pereira Riverón R. *Neurocirugía. Lesiones del sistema nervioso*. La Habana: Ciencias Médicas; 2014. Cap 34:503-19p.
10. Vaquero J. Evolución histórica de la neurocirugía. En: Vaquero J. *Neurología quirúrgica*. Madrid: Ediciones Eurobook; 1995. Cap 1:13-26p.
11. Karaguiosov L. Tratamiento quirúrgico de la epilepsia. En: Karaguiosov L. *Técnica neuroquirúrgica*. La Habana: Científico-Técnica; 1977. Cap 13:193-5p.
12. RTV Comercial. 30 años del CIREN [Archivo de video]. 26 Feb 2019. [citado 3 Mar 2019] [3:17min.].
13. Morales Chacón LM, González González J, Quintanal Cordero N, Ríos M, Dearriba Romanidy M, Bender del Busto JE, et al. Presurgical Assessment and Surgical Treatment in Extra Temporal Lobe Epilepsy: A National Comprehensive Epilepsy Surgery Program in Cuba. *Clin in Surg* [internet]. [citado 23 Mar 2021]. 2019;4:1-9; disponible en: http://www.researchgate.net/publication/342801943_presurgical_assessment_and_surgical_treatment_in_extra_temporal_lobe_epilepsy_a_national_comprehensive_epilepsy_surgery_program_in_cuba
14. De Tisi J, Bell JS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet* [internet]. [citado 21 Ene 2021]. 2011;378: 1388-95. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60890-8.
15. Taylor PN, Sinha N, Wang Y, Vos SB, de Tisi J, Miserocchi A, et al. The impact of epilepsy surgery on the structural connectome and its relation to outcome. *Neuroimage Clin*. [internet]. [citado 21 Ene 2021]. 2018;18:202-14. doi: 10.1016/j.nicl.2018.01.028.
16. Gross RE, Laxpati NG, Mahmoudi B. Electrical Stimulation for Epilepsy (VNS, DBS, and RNS). En: Winn HR. *Yumans and Winn Neurological Surgery*. 7ma Ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2017. Cap 79, 531-45p.
17. Najm IM. Evaluation of Patients for Epilepsy Surgery. En: Winn HR. *Yumans and Winn Neurological Surgery*. 7ma Ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2017. Cap 64, 415-9p.
18. Colectivo de autores. Provincial Guidelines for Regional Epilepsy Surgery Centres [en línea]. 2016 May [citado 14 Mar 2019]; disponible en: https://www.ilae.o.g/files/dmfile/Epigraph-2016-2_Snead-7-RegionalSurgeryCentreGuidelines2016.pdf
19. Kochen S. Semiología de las crisis de epilepsia. En: Morales Chacón LM, Kochen S. *Epilepsias en el primer nivel de atención de la salud*. Buenos Aires: El autor; 2017. Cap 5:51-64p.
20. García Navarro ME. Evaluación neuropsicológica. En: Morales Chacón L. *Epilepsias farmacorresistentes. Su tratamiento en Cuba*. La Habana: Ciencias médicas; 2017. Cap 5:40-54p.
21. Keller SS, Glenn GR, Weber B, Kreilkamp BA, Jensen JH, Helpert JA, et al. Preoperative automated fibre quantification predicts postoperative seizure outcome in temporal lobe epilepsy. *Brain* [internet]. [citado 21 Mar 2019]. 2017;140:68-82. doi:10.1093/brain/aww280
22. Campos BM, Coan AC, Beltramini GC, Liu M, Yassuda CL, Ghizoni E, et al. White matter abnormalities associate with type and localization of focal epileptogenic lesions. *Epilepsia* [internet]. [citado 27 Abr 2019]. 2015;56(1):125-32. doi: 10.1111/epi.12871
23. Morales Chacón LM. Electroencefalografía intraoperatoria. En: Morales Chacón LM. *Epilepsias farmacorresistentes. Su tratamiento en Cuba*. La Habana: Ciencias médicas; 2017. Cap 8:82-7p.
24. Bender del Busto JE, González González J. Evaluación clínica pre- y postquirúrgica. En: Morales Chacón LM. *Epilepsias farmacorresistentes. Su tratamiento en Cuba*. La Habana: Ciencias médicas; 2017. Cap 5:40-54p.
25. Kuo CH, Ojemann JG. Extratemporal Procedures and Hemispherectomy for Epilepsy. En: Ellenbogen RG, Sekhar LN, Kitchen, ND. *Principles of neurological surgery*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. Cap 56:771-80p.
26. García Maeso I, Quintanal Cordero N, Morales Chacón LM. Técnicas quirúrgicas. En: Morales Chacón LM. *Epilepsias farmacorresistentes. Su tratamiento en Cuba*. La Habana: Ciencias médicas; 2017. Cap 7:67-81p.

27. Pereira EAC, Green AL, Stacey RJ, Aziz TZ. Refractory epilepsy and deep brain stimulation. *Jour of Clin Neurosc* [internet]. [citado 6 Mar 2019]. 2012;19:27-33. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2011.03.043>
28. American Association of Neurological Surgeons. [en línea]. Illinois: American Association of Neurological Surgeons; 2019 [citado 14 Mar 2019]; Vagus Nerve Stimulation; [aprox. 8 pant.]. Disponible en: <http://www.aans.org/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Vagus-Nerve-Stimulation>
29. Valencia Calderón C, Aparicio Caballero A, García Fructuoso G, Plans Ahicard G, Acebes Martín JJ. Cirugía De La Epilepsia Farmocorresistente. Revisión multidisciplinaria Parte 3: Cirugía de la Epilepsia Farmacorresistente. *Rev Ecuat de Neurol* [en línea]. [citado 10 Mar 2021]. 2011;20:1-3; disponible en: http://revecuat-neurol.com/magazine_issue_article/cirugia-de-la-epilepsia-far-mocorresistente-revision-multidisciplinaria/
30. Neurología Clínica. [en línea]. Madrid: Aledo Serrano A; 2019 [citado 10 Marz 2021]. Técnicas mínimamente invasivas para el tratamiento de la epilepsia refractaria; [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <https://neurologiaclinica.es/tecnicas-minimamente-invasi-vas-tratamiento-epilepsia-refractaria/>
31. Robert A, McGovern III and Guy M, McKhann II. Selective Approaches to the Mesial Temporal Lobe. En: Winn HR. Youmans and Winn Neurological Surgery. 7ma Ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2017. Cap 76:509-14p.
32. Lorigados Pedre L, Estupiñán Díaz BO, Morales Chacón LM, González Fragueta ME, Rocha arieta L. Investigaciones básicas en tejido cerebral. En: Morales Chacón LM. Epilepsias farmacorresistentes. Su tratamiento en Cuba. La Habana: Ciencias médicas; 2017. Cap 13:117-29p.
33. Panigrahi M, Vooturi S, Jayalakshmi S. Complications of Epilepsy Surgery: A Single Surgeon's Experience from South India. *World Neurosurg* [en línea]. [citado 6 Mar 2019] 2016;91:16-22. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.03.068>
34. Jehi L, Pilcher WH. Epilepsy Surgery: Outcome and Complications. En: Winn HR. Youmans and Winn Neurological Surgery. 7ma Ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2017. Cap 80:546-60p.