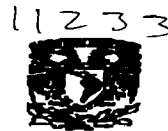




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



I.S.S.S.T.E.
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**"CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES
CON EPILEPSIA MEDICAMENTE INTRATABLE
EN EL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE"**

**Para obtener la especialidad en
Neurología**

**Asesor
Dra. Lilia Núñez Orozco**

**Presenta
Dr. Plácido Coyac Cuautle**



México, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1
2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

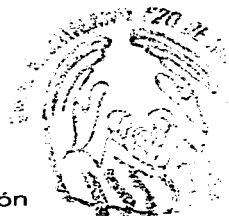
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN


Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación




Dra. Lilia Núñez Orozco

Profesora Titular del Curso de Neurología Clínica y
Asesor de Tesis.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional:

NOMBRE: DR. PEACIDO COYAC CUAUTLE

FECHA: 25 / ABRIL / 2008

FIRMA: 

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	6
Material y métodos.....	7
Resultados.....	8
Conclusiones.....	11
Gráficos.....	12
Referencias consultadas.....	18

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

" Características clínicas de los pacientes con Epilepsia Médicamente Intratable, en el "CMN 20 de Noviembre".

MATERIAL Y METODOS: Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con epilepsia médicamente intratable de la clínica de epilepsia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE, definida como la presencia de cuando menos una crisis epiléptica por mes en los últimos 3 meses. Se incluyeron a los pacientes mayores de 16 años de edad, con tratamiento farmacológico por lo menos durante 2 años, con falla en el control, a pesar de usarse el fármaco indicado para el tipo de crisis y a la dosis recomendada. Se excluyeron pacientes con crisis pseudoepilépticas puras y en los que predominaron las pseudocrisis , así como aquellos con seguimiento incompleto. El estudio incluyo: sexo, edad, edad de inicio de la epilepsia, tipo de crisis, tiempo de evolución, número de crisis por mes, así como los hallazgos neurofisiológicos, de neuroimagen, tratamiento con monoterapia o politerapia.

RESULTADOS: Se incluyeron 135 pacientes, 71 del sexo femenino y 64 del sexo masculino, la edad promedio fue de 36 años de edad, la edad de inicio de epilepsia fue de 13 años, 25 pacientes con crisis parciales simples, 21 pacientes con crisis parciales complejas, 60 con crisis parciales complejas secundariamente generalizadas, y 19 pacientes con crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas, el tiempo de evolución de la epilepsia es de 17 años, en promedio se registraron tres crisis por mes, el electroencefalograma fue anormal en 30.4 % de los pacientes, los hallazgos por neuroimagen fueron EVC, NCC, tumor a SNC, MAV, esclerosis mesial temporal; un total de 29.6% (n-40) recibe tratamiento en monoterapia, y 41.5% (n-29) 2 fármacos, 21.5% (n-29) con 3 fármacos, 7.4% (n-10) con 4 fármacos.

CONCLUSIONES: El número de crisis es directamente proporcional al numero de medicamentos utilizados, en un intento de reducir el numero de crisis epilépticas, en estos pacientes la cirugía es una posible opción.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ABSTRACT

Clinical characteristics of patients with refractory epilepsy in the National Medical Center "20 de Noviembre", México, D.F.

MATERIAL AND METHOD: The clinical records of all our patients with refractory epilepsy were reviewed. Refractory epilepsy was defined as at least one epileptic seizure per month in the last three months. We reviewed the clinical records of all refractory epileptic patients attenden in the Erpilepsy Clinic of the Neurology service in the National Medical Center "20 de Noviembre". The patients included were older than 16 years, with pharmacological treatment for at least 2 years, with failure in their control instead of being using the appropriate medicaticon according with their type of seizure, in the recommended doses.

Exclusion criteria were: suspicion of pseudiepileptic seizures before the realization of videomonitoring EEG or demonstrated afetr that study, Lack of necessary information in medical records, lack of seizure recording and non-regular attendance to neurological consultation

The variables were: gender, age, age when epilepsy began, type of seizures, time of evolution, amount of seizures by month as web as the neurophysiological features, in EEG and neuroimaging, mono or polytherapy and outcome.

RESULTS: 135 patients included themselves, 71 female sex and 64 of masculine sex, the age average was of 36 years of age, the age of beginning of epilepsy was of 13 years, 25 patients with simple partial crises, 21 patients with complex partial crises, 60 with complex partial crises secondarily generalized, and 19 patients with generalized convulsive crises tonic-clonic, the time of evolution of the epilepsy is of 17 years, in average registered three crises per month, electroencefalograma was abnormal in 30.4 % of the patients, the findings by neuroimaging were EVC, NCC, neoplasm to SNC, MAV, temporary mesial sclerosis; 29,6% (n-40) receives treatment in monotherapy, and 41,5% (n-29) 2 drugs, 21,5% (n-29) with 3 drugs, 7,4% (n-10) with 4 drugs.

CONCLUSIONS: The number of crisis is directly proportional to l number of used medicines, in an attempt to reduce l number of epileptic crises, in these patients the surgery is possible option.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas a diferentes manifestaciones clínicas y electroencefalográficas (1). La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) estableció criterios a través de una Clasificación, basada en aspectos clínicos y electroencefalográficos, para un mejor estudio de las Epilepsias.(2,3). Las tasas de prevalencia en los países desarrollados oscilan entre 5 a 7 por 1000 habitantes, mientras que en países de América Latina se reportan cifras más altas (Ecuador 17 x 1000, Venezuela 16 x 1000, Perú 12 x 1000). En México se reporta una prevalencia de 14 x 1000 habitantes, en un estudio epidemiológico realizado en Comalcalco, Tabasco y otra de 18 por 1000 en niños escolares de Tlalpan (1). En la última década el tratamiento de las epilepsias ha experimentado cambios importantes: por una parte, la comercialización de nuevos medicamentos ej. vigabatrina, lamotrigina, topiramato, etc. y por otra el tratamiento quirúrgico de la epilepsia, que ha sido posible gracias a las nuevas técnicas de neuroimagen y de monitorización con video-EEG, a un mejor entendimiento de las bases anatómicas y fisiopatológicas de las epilepsias así como a la mayor seguridad en las intervenciones quirúrgicas debido a los avances técnicos y a una adecuada selección de pacientes (4,5,6,7). La mayor parte de las epilepsias son benignas, de modo que alrededor del 70% de los pacientes remiten con tratamiento y en su mayoría continúan en remisión aun tras el retiro de la medicación. Sin embargo, alrededor del 30% de los pacientes tienen epilepsia no controlada(8). La mayor parte de ellos presentan crisis parciales (focales) o generalizadas, sintomáticas o criptógenicas (ej. pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut). No hay una definición unánime de epilepsia médicamente intratable, pero en general se considera a todo aquel paciente tratado con varios fármacos antiepilépticos a dosis y tiempo suficientes (por lo menos dos años) a pesar de lo cual las crisis no están controladas (9). Dentro de las causas de refractariedad se citan las siguientes: error diagnóstico, falta del cumplimiento en el tratamiento indicado, tratamiento antiepiléptico inadecuado y que el tipo de epilepsia sea refractaria *per se*, es decir, que la posibilidad de fracaso con cualquier tratamiento sea muy elevada. (4). Otras determinantes de la refractariedad de las crisis están relacionadas con las características del propio paciente, principalmente la edad de inicio de la epilepsia, el tipo de epilepsia, la presencia o ausencia de lesiones cerebrales, la asociación con retraso mental u otras anomalías neurológicas, situaciones que se asocian a una menor probabilidad de obtener remisión completa, y por tanto de suspender la medicación antiepiléptica (10,11). En general existe una relación directa – aunque con muchas excepciones – entre la extensión y naturaleza de la lesión con la refractariedad de las crisis; así, las enfermedades degenerativas o los tumores cerebrales tienen un pronóstico sombrío. Por lo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tanto requieren un tratamiento diferente al de la mayoría de los procesos epilépticos crónicos(12,13).

La epilepsia, es la principal causa de consulta en el servicio de Neurología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, por lo que es de primordial importancia conocer la población y sus características clínicas más sobresalientes, para analizar alternativas de solución tanto médico y/o quirúrgico.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 150 pacientes derechohabientes del ISSSTE mayores de 16 años de edad: se eliminaron 3 pacientes debido a protocolo de estudio incompleto, y se excluyeron 12 pacientes por crisis pseudoepilépticas puras. Los 135 pacientes restantes fueron atendidos en el servicio de Neurología del CMN "20 de Noviembre" durante el periodo comprendido entre 1996 y enero del 2002, los cuales no habían obtenido mejoría a pesar de que habían recibido tratamiento farmacológico adecuado por al menos dos años consecutivos, a dosis también adecuada para el tipo de crisis según la Clasificación internacional de las crisis epilépticas (3). Se les realizó electroencefalograma analógico y/o digital, tomografía axial computada (TAC) y/o resonancia magnética de cráneo (IRM de cráneo) y SPECT cerebral Interictal. En los casos de difícil diagnóstico se realizo monitoreo video-electroencefalográfico (video-EEG). La información se obtuvo del expediente clínico de cada paciente. Para la clasificación de las crisis epilépticas y síndromes epilépticos se utilizaron las clasificaciones actuales propuestas por la Liga Internacional contra la Epilepsia (2,3)

RESULTADOS

Se incluyeron 135 pacientes con epilepsia médicamente intratable, de los cuales fueron 52.6% mujeres (n=71) y 47.4% hombres (n=64). La edad promedio fue de 36 con un rango de 16 a 80 años. La edad de inicio de la epilepsia fue en promedio 13 años con un rango de 1 a 78 años; un total de 65.9% (n=89) inició antes de los 20 años y 34.1% (n=46) después de los 20 años de edad (Gráfica 1). El tiempo de evolución promedio de la epilepsia fue de 17.57 años, con rango de 2 años a 78 años. Actualmente el grupo se conforma de 16% (n=22) pacientes menores de 19 años, y 83.7%(n=113) mayores de 20 años. De acuerdo a los tipos de crisis, los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera: Crisis parciales simples 25 pacientes, crisis parciales complejas 21 pacientes, crisis parciales complejas secundariamente generalizadas 60, y crisis convulsivas generalizadas un total de 29 pacientes.

A continuación reportamos los tipos de crisis que se encontraron, aclarando que hubo pacientes que presentaban más de un tipo de crisis: Las crisis parciales simples se distribuyeron como sigue: motoras 16, sensitivas 4, autonómicas 3, psíquicas 2. Las crisis parciales complejas con desconexión

sola se presentaron en 20 pacientes y con automatismos en 45, en 60 pacientes (44.5%) presentaron crisis parciales complejas secundariamente generalizadas. Las crisis generalizadas se distribuyeron de la siguiente manera: Ausencias 10 (7.4%), mioclonicas 6 (4.4%), tónicas 6 (4.4%), crisis convulsivas tónico clónico generalizados en 50 pacientes (37%). La cantidad de crisis según su tipo no corresponde al número de pacientes ya que un paciente puede presentar varios tipos de crisis a la vez.

En lo que respecta al número de crisis en promedio al mes fue de 1 como mínimo y un máximo de 60 crisis al mes, con una media de 3 crisis al mes. Agrupando de acuerdo al número de crisis, 54.3% (n=73) pacientes, presentaron 1-3 crisis, 54.1 % (n=37) de 4-10 crisis, 18.5% (n=25) de los pacientes tuvieron más de 10 crisis (Gráfica 2). En 62.2% (n=84) pacientes no se encontró ninguna anomalía neurológica adicional a la epilepsia; pero en el 37.6 % sí la hubo y fueron pacientes con epilepsia de inicio temprano: 15.7% (n=14) pacientes sufrieron de retraso mental leve, 5.6% (n=5) con retraso mental moderado, 5.6% (n=5) con retraso mental grave. El deterioro cognitivo atribuible a epilepsia ocurrió en 7.9% (n=7) pacientes de inicio temprano y en 36.4% (n=4) pacientes con epilepsia de inicio tardío (Gráfica 3). Se encontraron anomalías médicas asociadas a epilepsia, entre estas obesidad fue la más importante. (Gráfica 4). El electroencefalograma se reportó como normal en 69.6% (n=94) pacientes, y alterado en 30.4% de los pacientes de la serie, el cual focalizaba a nivel frontal en 15 pacientes, a nivel parietal 6 pacientes, temporal en 17 pacientes, y fue anormal difuso en tres pacientes (Gráfica 5). La tomografía computada (TAC) fue normal en 68.6% (n=94) pacientes. Las alteraciones detectadas por tomografía fueron: enfermedad vascular cerebral en 14 pacientes (10.4%), tumor del sistema nervioso central 9 pacientes (8.2%), neurocisticercosis 8, malformación arteriovenosa en 7 pacientes (5.2%) y secuelas de absceso cerebral en 1 paciente.

El estudio de resonancia magnética de cráneo no fue realizado en 74 (54.8%) pacientes, fue normal en 27 pacientes (20.0%), en tres pacientes se detectó EVC, en 9 pacientes se confirmó neoplasia del sistema nervioso central, se detectaron además otros 3 casos de neurocisticercosis, y 4 casos presentaron disgenesia cerebral, hubo 5 pacientes con esclerosis mesial temporal, se confirmaron 8 casos de malformación arteriovenosa. En un paciente se confirmó un absceso cerebral antiguo, y un paciente tuvo atrofia cerebelosa. El estudio de SPECT cerebral interictal se realizó en un total de 34 pacientes y detectó zona de hipoperfusión a nivel frontal en 6, parietal en 2 pacientes, temporal en 26 pacientes, y fue anormal difuso en 1 paciente. El video - electroencefalograma se realizó en 37 pacientes, en 28 pacientes el estudio captó el tipo de crisis y/o descartó la presencia de crisis pseudoepilépticas puras; en 9 pacientes de la serie no se captó ningún tipo de crisis.

En lo que respecta al esquema de tratamiento utilizado previamente con los antiepilépticos denominados "clásicos" sobresalen la fenitoina en 92 pacientes, carbamazepina en 76 pacientes, fenobarbital 20 pacientes,

primidona en 17 pacientes, valproato de magnesio en 49 pacientes. De los antiepilepticos nuevos se encontró que en 17 se había ensayado topiramato, en 12 pacientes oxcarbamazepina, en 11 pacientes lamotrigina, y vigabatrina en 6 pacientes. El uso de benzodiazepinas se encontró que había sido indicado en 18 pacientes. En lo que respecta al tratamiento actual se encontró predominancia en los antiepilepticos clásicos, carbamazepina en 75 pacientes, valproato de magnesio en 77 pacientes, de los antiepileptico nuevos se encontró indicación de topiramato en 28 pacientes. El uso de fenitoina disminuyó y sólo 28 pacientes reciben este medicamento. En nuestro grupo de pacientes actual 40 (29.6%) reciben tratamiento antiepileptico con monoterapia. De los pacientes con politerapia antiepileptica 56 (41.5%) reciben 2 fármacos, 29 (21.5%) 3 fármacos y 10 (7.4%) 4 fármacos (Gráfica 6). Solo a 6 (4.4%) pacientes se les ha realizado cirugía de epilepsia, mediante callosotomía anterior y en un segundo tiempo la callosotomía total.

DISCUSION

Observamos una ligera predominancia del sexo femenino, la edad de los pacientes atendidos en el servicio en promedio es de 36 años, en pacientes en etapa productiva que obviamente se ve limitada por la dificultad del manejo de su epilepsia, tanto a nivel personal como familiar. El tiempo de evolución promedio de la epilepsia es de 17 años, y esto tiene importancia ya que el advenimiento de los nuevos antiepilepticos en México tiene pocos años; por lo contrario, los pacientes de reciente diagnóstico que puede ser incluidos con otras modalidades de tratamiento tienen mayor posibilidad de remisión y de menor riesgo de deterioro neurológico (15,16). El tipo de epilepsia predominante fue el de parcial compleja secundariamente generalizada, que al igual que en otras series se ha encontrado que es de mayor dificultad para su manejo y remisión. La causa sintomática se encontró en un porcentaje alto de pacientes (enfermedad vascular cerebral, neoplasias y postoperados de neoplasias del sistema nervioso central, así como las disgenesias cerebrales y la esclerosis mesial temporal.

En este punto cabe resaltar que la posibilidad de cirugía es posible sin embargo para determinar el foco epileptógeno y no dañar estructuras elocuentes, la corticografía es una modalidad útil, que además agrega mayor seguridad al procedimiento(17). El grupo de pacientes con mayor número de crisis se beneficiarían con los nuevos antiepilepticos así como con la cirugía de epilepsia, ya que el mayor número de crisis predispone a un mayor deterioro neurológico que corroboramos en nuestra serie con una correlación prácticamente del 100% de los pacientes de inicio temprano, con referencia a los pacientes de inicio tardío, lo cual dificulta el manejo del paciente. En la serie de pacientes estudiados, se encontró alteración neurológica en 51 pacientes y el retraso mental ocupa el primer lugar con 27 pacientes, con predominancia en pacientes con epilepsia de inicio temprano.

Los estudios de neuroimagen son un método muy útil para detectar casos sintomáticos, y la resonancia magnética de cráneo especialmente, para lesiones que no son reconocidas por la tomografía de cráneo como las disgenesias cerebrales o la esclerosis mesial temporal, o el reconocimiento de malformaciones arteriovenosas, así como para planeación de cirugía y el evitar daño a estructuras sin afección(18,19,20).

En los pacientes enviados de otras unidades médicas, resalta el amplio uso de Fenitoina y Carbamazepina tanto en monoterapia o en combinación, y poco uso de otros medicamentos específicamente los nuevos antiepilépticos (topiramato, gabapentina, lamotrigina, etc)., tanto por la falta en cuadro básico, de recursos económicos y en otras ocasiones por falta de conocimiento médico.

De los antiepilépticos clásicos resalta el uso amplio del valproato de magnesio y carbamazepina ya sea en monoterapia o en combinación (21). Otro aspecto a señalar en lo que respecta al tratamiento farmacológico es el uso concomitante de antidepresivos y antipsicóticos, así como inhidores de los receptores H2; a este respecto, se sabe que mientras más numerosa es la medicación, es menor la tasa de apego al tratamiento, además de causar confusión, múltiples dosis y a diversas horas(22). También la afección neurológica añadida complica radicalmente el panorama del paciente con epilepsia. De aquí otra ventaja con los nuevos medicamentos antiepilépticos ya que algunos solo requieren dos tomas al día. En resumen, los hallazgos se apegan a lo reportado en la literatura, en relación que existen varios factores que se encuentran en las epilepsias de difícil control que incluso pueden considerarse factores predictivos desde etapas tempranas de la enfermedad. Los principales encontrados que tienen mayor significancia son la larga evolución de la epilepsia, el uso de politerapia y la presencia de una causa detectable. En nuestra serie encontramos una correlación positiva en lo que respecta al inicio temprano de la epilepsia, con un mayor número de crisis promedio al mes, y esto correlaciona directamente con el uso de la politerapia. (Tabla 1).

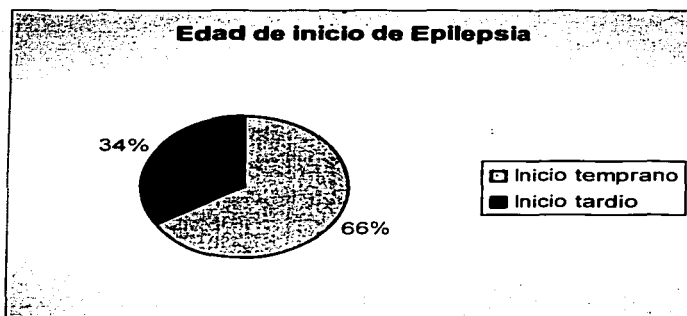
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

- Hay predominancia de la epilepsia de inicio temprano que además se correlaciona directamente con deterioro cognitivo.
- En promedio cada paciente recibe dos medicamentos antiepilépticos.
- Del grupo actual en promedio son 10 pacientes candidatos posible para evaluación de cirugía de epilepsia.
- Los antiepilépticos nuevos ofrecen ventaja sobre los clásicos, por un menor número de tomas al día, y menores efectos colaterales.
- A mayor medicación es menor la tasa de apego al tratamiento, además de confusión por las múltiples dosis y por diversos horarios.
- Existe una relación directamente proporcional entre el número de crisis y el número de medicamentos utilizados en cada paciente en un intento de reducción del número de crisis epilépticas.
- La politerapia representa un alto costo económico, en este caso la cirugía para la epilepsia médicamente intratable representa una posible alternativa para este tipo de pacientes(23).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

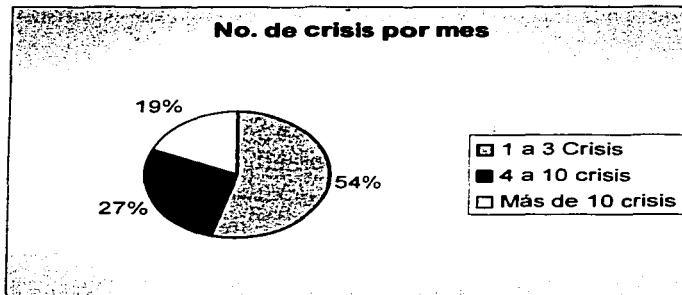
Gráfica 1



Dr. Coyac Cuautle Plácido-2002
Fuente: CMN "20 de noviembre", ISSSTE.
Departamento de Neurología adultos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

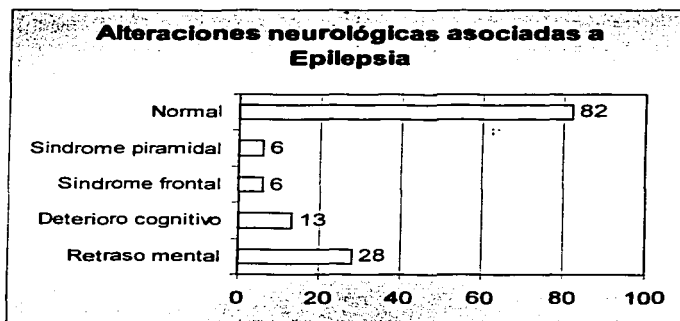
Gráfica 2



Dr. Coyac Cuautle Plácido-2002
Fuente: CMN "20 de noviembre", ISSSTE.
Departamento de Neurología adultos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

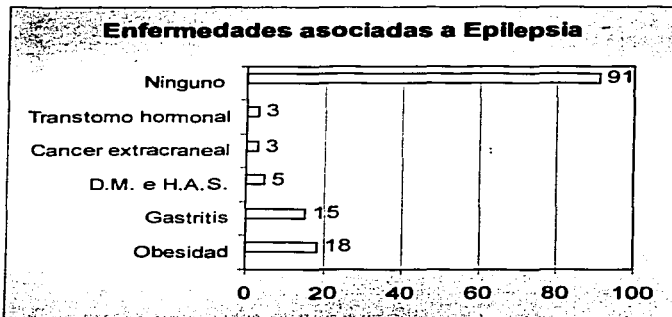
Gráfica 3



Dr. Coyac Cuautle Plácido-2002
Fuente: CMN "20 de noviembre", ISSSTE.
Departamento de Neurología adultos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

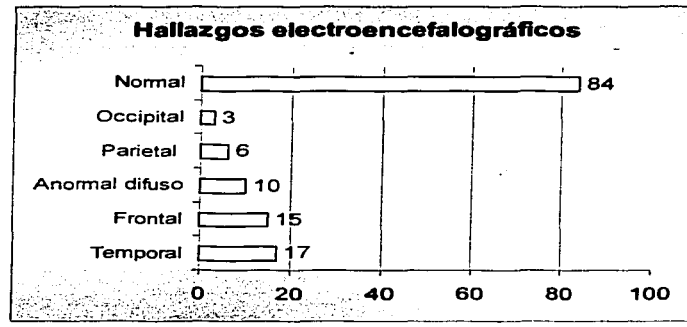
Gráfica 4



Dr. Coyac Cuautle Plácido-2002
Fuente: CMN "20 de noviembre", ISSSTE.
Departamento de Neurología adultos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

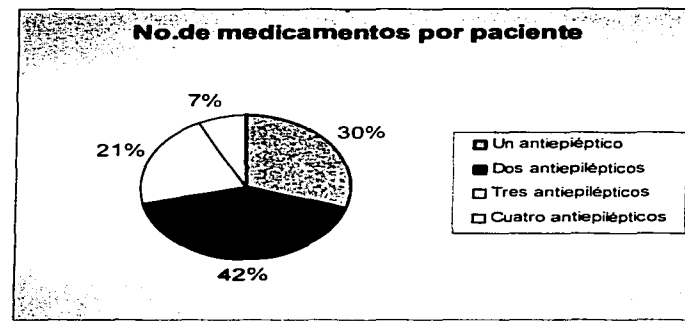
Gráfica 5



Dr. Coyac Cuautle Plácido-2002
Fuente: CMN "20 de noviembre", ISSSTE.
Departamento de Neurología adultos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 6



Dr. Coyac Cuautle Plácido-2002
Fuente: CMN "20 de noviembre", ISSSTE.
Departamento de Neurología adultos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1

Correlaciones

**Correlation is significant at the .01 level (2-tailed)

			Tiempo de evolución	Número de crisis	Politerapia
Spearman's rho	Tiempo de evolución	Correlation coefficient Sig.(2-tailed) N	1.000 . 135	.299* .000 135	.280** .001 135
	Número de crisis	Correlation coefficient Sig.(2-tailed) N	.299** .000 135	1.000 . 135	.334** .000 135
	Politerapia	Correlation coefficient Sig.(2-tailed)	.280** .001 135	.334** .000 135	1.000 . 135

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS CONSULTADAS

- 1.- Rodríguez. I, Pérez. J. EPILEPSIA. Definición. En programa prioritario de Epilepsia. Compendio de Epilepsia. Edición. Fundación Ciba- Geigy México, 1997, pp. 3-10.
- 2.- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised Classification of Epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989, 30:389-99.
- 3.-Commission on Classification and Terminology of The International League Against Epilepsy. Proposal for revised Clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501
- 4.- Arroyo, S. Diagnóstico y tratamiento del paciente con epilepsia farmacorresistente. *Revista de Neurología* 1996;11(2):56-57.
- 5.-Arroyo.S. Evaluación de la epilepsia farmacorresistente. *Revista de Neurología* 2000;30:881-6
- 6.-Herranz. J. L. Topiramato, un nuevo antiépiléptico. *Revista de Neurología* 1997; 25(144): 1221-1225.
- 7.- Kanner, A. Symposium: Epilepsia de Difícil Control Un nuevo recurso terapéutico: Levetiracetam. Abril 2002. Cd. De México.
- 8.-Rieger, J, López. T. Pronóstico de las Epilepsias. *Revista de Neurología* 2000;30:333-336.
- 9.- Peruca . E. Farmacoresistencia en la Epilepsia. ¿Cómo definirla ? En *Temas de Epilepsia*. Adis International Limited. Agosto 1999, pp.123-132
- 10.-Semah. F, Picot. C, Adam. C, Broglin. D, et. al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence?. *Neurology* 1998; 1256-1262.
- 11.-Kwan. P, Brodie. M. Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal Medicine* 2000;342:314-9.
- 12.- Aicardi, J. Factores de riesgo en las crisis refractarias y en el retraso mental. *Revista de Neurología* 1997;25(141):754-756.
- 13.- Benbadis. S, Tatum. W, Vale. F, When drugs don't work. An algorithmic approach to medically intractable epilepsy. *Neurology* 2000;55: 1780-1784.
- 14.-Argumosa. A, Herranz. J. Aspectos económicos de la epilepsia. *Revista de Neurología* 2000;30(1):154-60
- 15.- Oxbury. J, Polkey. C, Duchowny. M, Development of New Antiepileptic Drugs. In *Intractable Focal Epilepsy*. Harcourt Health Sciecies. W.B. Saunders. 2000. pp. 475-490
- 16.- Colmes. G, Chevassus.N, Sarkisian. M, Arit. Y. Consecuencias de la Epilepsia refractaria durante el desarrollo . *Revista de Neurología* 1997; 25 (141): 749-753.
- 17.-Galdón. A, López. A, Casquero. A, Piñero. M, et. al Protocolo de evaluación neurofisiológica prequirúrgica en epilepsia resistente a tratamiento. *Revista de Neurología*1999; 28: 593-600.
- 18.-Barkovich. F, Berkovic, G, Cascino. D, Chiron. J. et.al Commission on Neurimaging of the Intenational League Against Epilepsy. Guidelines for Neuroimaging Evaluation of patient with Uncontrolled Epilepsy Considered for Surgery. *Epilepsia* 1998, 39(12): 1375-1376

- 19.- Sánchez. J, Corral. A. Cirugía de la epilepsia. Revista de Neurología 2001;33(4):353-368.
- 20.- Campo. P, Carrión. J, Domínguez. J, Revuelta. M, et. al. Evaluación neuropsicológica pre-postoperatoria en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia. Revista de Neurología 1998; 27(158): 616-625.
- 21.- Schmidt. D, Gram, L. Monoterapia contra politerapia en la epilepsia. En Temas de Epilepsia. Adis International Limited. Agosto 1999, pp. 75- 91.
- 22.-Cramer JA, Matsson RH, Prevey M, Scheyer RD, Ouellet-te VL. How often is medication taken as prescribed?. A novel assessment technique. JAMA 1989 261: 3.273-3.277.
- 23.-Elices. E, Arroyo, S. Epilepsias parciales farmacorresistentes. Estrategias terapéuticas en el adulto. Revista de Neurología 2001; 33 (1);76-81.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN