

Epilepsia farmacorresistente en un paciente con oligodendroglioma frontal y antecedentes de encefalitis varicelosa

Javier Romero Esteban¹, José Ángel Mauri Llerda², Alicia Sáenz de Cabezón-Álvarez³, Alberto Valero Torres⁴, Carolina García Arguedas², Elena Bellosta Diago², Jesús Pérez Gómez⁵, Jorge Alfaro Torres⁴, Jesús Moles Herbera⁶

¹Médico residente. Servicio de Neurofisiología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza, España

²Especialista en Neurología. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza, España

³Especialista en Neurofisiología. Servicio de Neurofisiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

⁴Especialista en Anatomía patológica. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

⁵Médico residente. Servicio de Neurofisiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

⁶Especialista en Neurocirugía. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

Recibido: 8.4.2017. Aceptado: 19.9.2017. Publicado: 30.9.2017.

Correspondencia: Javier Romero Esteban. Servicio de Neurofisiología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Calle San Juan Bosco, 15. E-50009 Zaragoza, España. Correo electrónico: jromeroe@salud.aragon.es

Cómo citar este artículo (Estilo NLM): Romero Esteban J, Mauri Llerda JA, Sáenz de Cabezón-Álvarez A, Valero Torres A, García Arguedas C, Bellosta Diago E, et al. Epilepsia farmacorresistente en un paciente con oligodendroglioma frontal y antecedentes de encefalitis varicelosa. Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2017 [citado día, mes y año];7(1):54-9. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu>

© 2017 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

www.sld.cu/sitios/neurocuba – www.revneuro.sld.cu

Editor: Dr. P. L. Rodríguez García

RESUMEN

Introducción: La epilepsia farmacorresistente se plantea cuando han fracasado dos ensayos de fármacos antiepilépticos tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis. Dicha situación es más significativa en las crisis de inicio focal y por causas adquiridas.

Caso clínico: Varón que a los cinco años fue hospitalizado por fiebre, cefalea, vómitos, inestabilidad de la marcha y dificultad para la bipedestación, tras haber presentado erupción varicelosa hacía siete días. La serología en suero fue positiva para la IgM del virus varicela zóster. Se diagnosticó encefalitis aguda varicelosa y la evolución fue favorable con el tratamiento de aciclovir. Con este antecedente, a los catorce años se presentan crisis epilépticas. Se indicó tratamiento con diferentes antiepilépticos durante un año y medio hasta concluirlo como una epilepsia farmacorresistente. En el informe de las imágenes de resonancia magnética (IRM) cerebral se describió una lesión hiperintensa en la secuencia T2 a nivel frontal parasagital derecha cortico-subcortical de forma irregular de 17 mm de diámetro, informada como compatible con gliosis residual de encefalitis por varicela. Se consideró al paciente candidato a cirugía de epilepsia, solicitándosele video-EEG que mostraba ritmos reclutantes que parecían originarse en la región frontal derecha. Se intervino quirúrgicamente realizándose lesionectomía y la pieza anatomo-patológica fue informada como oligodendroglioma NOS. El paciente está libre de crisis desde hace un año, y en pauta de lenta discontinuación del tratamiento antiepiléptico.

Conclusión: Este paciente al principio se diagnosticó la causa de la epilepsia en relación al antecedente de encefalitis viral por varicela, que puede producir como secuela crisis epilépticas. Sin embargo, en la epilepsia a partir de los datos clínicos, del EEG, las IRM de cerebro y la evolución se debe siempre realizar el diagnóstico diferencial con otras causas, y especialmente las neoplásicas de evolución lenta.

Palabras clave. Cirugía de epilepsia. Epilepsia. Encefalitis viral. Epilepsia farmacorresistente. Oligodendroglioma.

Drug-resistant epilepsy in a patient with frontal oligodendroglioma and history of varicella encephalitis

ABSTRACT

Introduction: Drug-resistant epilepsy is considered when two tolerated antiepileptic drugs trials, appropriately chosen and adequately employed have failed, to achieve a sustained absence of seizures. This situation is more significant in patients with focal onset seizures and in seizures due to acquired causes.

Clinical case: A male who was hospitalized at five years old for a clinical profile of fever, cephalgia, vomiting, instability to the gait and difficulty standing, after suffering from a varicella rash seven days ago. Varicella zoster virus IgM was positive in serum. He was diagnosed with acute varicella encephalitis, and the evolution was favorable with an acyclovir treatment. Given this medical history, the patient began suffering from seizures at fourteen and a half years old. He was treated with several antiepileptics, for one and a half years until it was concluded that the epilepsy was drug-resistant. A cerebral MRI showed a 17 mm in diameter hyperintense lesion, irregular in shape, at the level of the right parasagittal frontal cortico-subcortical region, and was reported as compatible with varicella zoster residual gliosis. Since the patient was still having seizures, he was considered as a candidate for epilepsy surgery. The video electroencephalogram showed recruiting rhythms, which seemed to originate in the right frontal region. The lesionectomy was performed, and the anatomopathological piece was reported as NOS oligodendroglioma. At present, and after one-year post surgery, the patient has been seizures free and is

following a discontinuous pattern of antiepileptic treatment.

Conclusion: The cause of the epilepsy was diagnosed in this patient, at first, with regard to the history of varicella zoster virus encephalitis, which can produce seizures as a consequence. Nevertheless, in epilepsy, from clinical data, an electroencephalogram, a cerebral MRI and evolution, it must always make a differential diagnosis with other causes, among them long term evolution neoplasm.

Keywords. Drug-resistant epilepsy. Epilepsy. Epilepsy surgery. Oligodendroglioma. Viral encephalitis.

INTRODUCCIÓN

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) define la epilepsia farmacorresistente como aquella en la cual se produce el fracaso a dos ensayos de fármacos antiepilépticos, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis. Se considera ausencia mantenida de crisis al período de un año o en caso de crisis muy esporádicas, un período de al menos el triple al mayor intervalo intercrisis; eligiéndose el que sea mayor de ellos (1).

Actualmente se señala en varios grupos poblacionales que el 20-40 % de los pacientes con epilepsia son resistentes a los fármacos antiepilépticos (1-3). Dicha situación se ha reportado como más significativa en los pacientes con crisis de inicio focal y debido a causas adquiridas (hipoxia, traumáticas, cerebrovasculares, neoplásicas) (4-16).

Se reporta un paciente con epilepsia farmacorresistente cuyo diagnóstico etiológico inicial se relacionó con el antecedente de encefalitis varicelosa, pero al efectuarse la resección quirúrgica de la lesión se encontró un oligodendroglioma frontal.

CASO CLÍNICO

Varón de diecisiete años con antecedentes de peso bajo al nacer. A los cinco años fue ingresado de urgencia en el Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" (Zaragoza) por fiebre de 38° C, cefaleas, vómitos, inestabilidad en la marcha, dificultad para mantener la bipedestación, y mareos de 48 horas de evolución. Una semana antes de dichos síntomas presentó una erupción varicelosa constituida por máculas, pápulas de 5-10 mm de diámetro y vesículas rodeadas por un halo eritematoso en toda la superficie del tronco y extremidades.

En la exploración física se observaban ya las lesiones cutáneas en fase de costras y linfadenopatías (laterocervicales, occipitales e inguinales). La sedestación y la marcha eran inestables (en posible relación con la afectación

cerebelosa). No se objetivaron signos meníngeos, ni tampoco púrpura ni petequias.

En el hemograma al ingreso destacaba leucocitosis de 15,900 células/mm³ con neutrofilia, la bioquímica y la gasometría eran normales. En el LCR, que era claro, se objetivaron 420 hematíes/mm³, 161 leucocitos/mm³, 75 mg/dL de glucosa y 24 mg/dL de proteína totales. La serología en suero fue positiva para la IgM del virus varicela zóster. En el LCR la serología y el cultivo para gérmenes neurotrópos fueron negativos. La prueba del Mantoux fue negativa, y los estudios de inmunidad fueron normales. El EEG mostró una leve lentificación de la actividad de base con ligero incremento de la amplitud global. El paciente fue diagnosticado de encefalitis aguda por varicela zóster y tratado con aciclovir 10 mg/kg/8 h vía intravenosa durante 10 días, sueroterapia intravenosa y antieméticos (metoclopramida). Presentó una evolución favorable y fue dado de alta.

A los antecedentes reseñados previamente, se añadió un retraso en el crecimiento y talla baja atribuido a déficit hipofisario clásico y que recibió tratamiento por endocrinología con la hormona del crecimiento. Además, se le diagnosticó un trastorno por déficit de atención con hiperactividad en la edad escolar.

El paciente comenzó a los catorce años y medio a presentar crisis epilépticas del despertar. Los padres acudían a la habitación por haber escuchado un sonido gutural y encontraban al paciente con pérdida de conciencia, flacidez o rigidez generalizada de unos minutos de duración, en ocasiones con mordedura en la región lateral de la lengua y estado postcrítico. Se diagnosticaron como crisis tónico-clónicas generalizadas. Casi siempre las crisis eran de presentación al despertar con una frecuencia aproximadamente mensual. Se le realizaron dos EEG intercríticos (montaje transversal) que mostraron como hallazgos significativos una actividad de fondo bien diferenciada, a la que se añadían ondas agudas (espigas) aumentadas en amplitud en áreas temporales y posteriores bilaterales de predominio derecho.

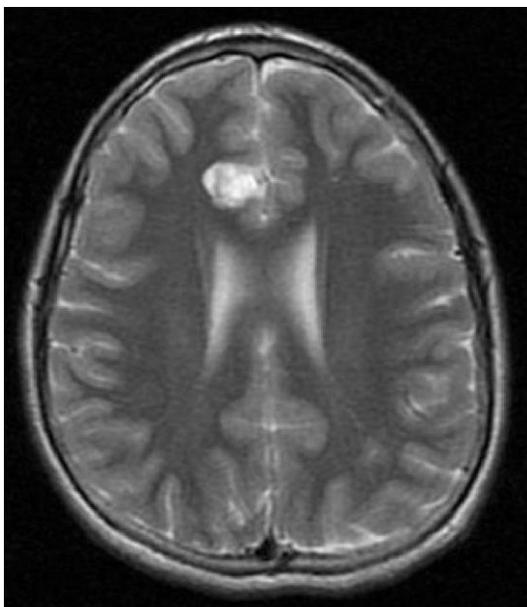


Figura 1. IRM cerebral: Lesión hiperintensa en secuencia T2, ubicada a nivel frontal parasagital derecho cortico-subcortical de forma oval irregular. Presenta un diámetro máximo medido de 17 mm. Informada por el Neurorradiólogo como compatible con lesión residual de encefalitis por varicela.

En la IRM cerebral se observa una lesión frontal parasagital derecha cortical y en la sustancia blanca subcortical adyacente, de 17 mm de diámetro máximo con calcificación en forma de C, que no captaba contraste y que fue interpretada como compatible con una gliosis residual de encefalitis por varicela (**Figura 1**). Con estos hallazgos se pensaba que el tipo de epilepsia podría ser probablemente de inicio focal (actividad epileptiforme multifocal bilateral temporal y posterior observada en el EEG), pero que no coincidía con la lesión de la IRM cerebral. Es decir, existía una discordancia entre la interpretación de la IRM y los EEG intercríticos.

Se inició tratamiento antiepiléptico después del inicio de las crisis, con levetiracetam (500 mg/12 h vía oral aumentándose la dosis paulatinamente cada 15 días hasta llegar a 1500 mg/12 h). Durante el año y medio de seguimiento el paciente continuaba con crisis epilépticas como las descritas previamente, por lo que se ensayaron y asociaron durante este tiempo nuevos fármacos en combinación con los siguientes rangos de dosis: perampnel (2 mg/24 h oral durante un mes y posteriormente 4 mg/24 h de mantenimiento), lacosamida (50 mg/12 h oral aumentando 50 mg cada 15 días hasta 200 mg/12 h), eslicarbazepina (400 mg/24 h oral aumentando 400 mg cada 15 días hasta 1200 mg/24 h). Tras ausencia de respuesta favorable y continuar con crisis frecuentes, se consideró al paciente como candidato para cirugía de epilepsia.

Se le realizó Vídeo-EEG de larga duración (**Figuras 2 y 3**) que recogió varias crisis electroclínicas, en los que se observaba la correlación con una crisis focal o parcial compleja.

El paciente presentó clínicamente disminución de nivel de conciencia, sin pérdida de tono postural ni automatismos, a veces seguido de crisis clónicas de baja frecuencia en el miembro superior derecho de corta duración y autolimitadas (ipsilaterales a la actividad paroxística y a la lesión en la IRM). El registro en esos momentos mostraba ritmos reclutantes constituidas por ondas agudas (espigas), que parecían originarse en la región frontal derecha, que difundían y se generalizaban mientras disminuía su frecuencia y pasaba a morfología de punta-onda. No hubo lentificación postcrítica. El registro de vídeo EEG, teniendo en cuenta los datos clínicos y la IRM, se interpretó como epilepsia secundaria a una lesión frontal derecha que cursaba con crisis focales con deterioro de conciencia.

El paciente fue intervenido poco después de cumplir los dieciséis años (un año y medio de seguimiento), bajo anestesia general, realizándose craneotomía frontal. Se realizó resección de la lesión, que se informó por Anatomía patológica durante la intervención quirúrgica como compatible con tumor glial de bajo grado, con calcificaciones y a la espera de los resultados definitivos. Tras la intervención quirúrgica, hace un año, el paciente no ha vuelto a presentar crisis y está en pauta de lenta discontinuación del tratamiento antiepiléptico.

Después de la resección neuroquirúrgica, las secciones de la masa y de la corteza frontal derecha fueron fijadas, procesadas y examinadas con la tinción de hematoxilina-eosina (**Figura 4**) e inmunohistoquímica. El estudio inmunohistoquímico informó: Proteína ácida fibrilar glial (GFAP): expresión intensa y difusa; Proteína p53 supresora de tumor: no se observa sobreexpresión; Isocitrato deshidrogenasa tipo I (IDH-1): ausencia de expresión; Índice Ki67: 1%; Estudio FISH para delección de 1p y 19q: Proporción de señales 1p/1q: 0.96; normal, sin evidencia de delección de 1p; Proporción de señales 19q/19p: 1.029; normal, sin evidencia de delección de 19q.

El estudio anatomopatológico fue informado como oligodendroglioma grado II de la OMS con numerosas microcalcificaciones. El caso es típico de un oligodendroglioma. Sin embargo, le faltan las marcas moleculares definitivas: expresión de IDH-1 mutante y codelección 1p/19q. Según el manual de la OMS, en este caso el diagnóstico quedaría como de oligodendroglioma NOS (*not otherwise specified*).

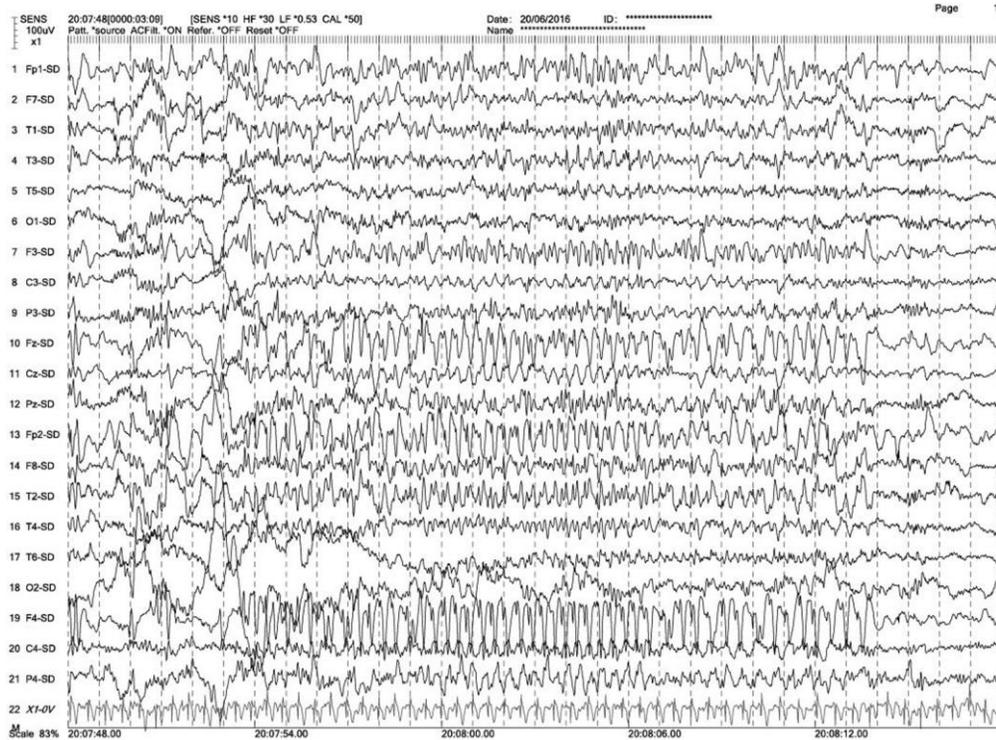


Figura 2. Registro de Vídeo-EEG donde se observa la correlación con una crisis focal compleja. El paciente presenta clínicamente disminución de nivel de conciencia, sin pérdida de tono postural ni automatismos. Cada página recoge 30 segundos de registro y cada línea vertical representa 1 segundo del Vídeo-EEG (imagen comprimida, marcador de tiempo en pie de trazado). Montaje Laplacian. Amplitud: 10 mcV/div. Filtros 0,53 Hz-35 Hz.



Figura 3. En el registro de Vídeo-EEG se observa la generalización secundaria de la actividad epileptiforme. Parámetros técnicos igual que en la figura anterior.

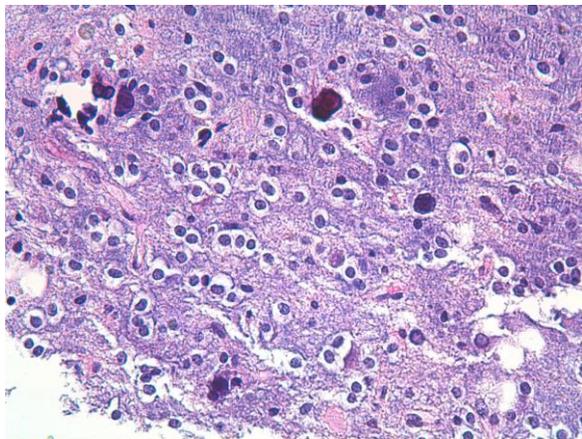


Figura 4. Tinción de hematoxilina-eosina 40x. Las células neoplásicas son redondeadas, con un evidente halo perinuclear que produce una imagen en “huevo frito”. No se observa atipia, siendo los núcleos regulares, con cromatina fina, y no se observan mitosis.

DISCUSIÓN

Los tumores del SNC son las neoplasias sólidas más frecuentes en la infancia (20 % del total). La incidencia anual es de 2-5/100.000 en menores de 15 años, incidencia similar en ambos sexos (excepto meduloblastoma, ependimoma y tumor de células germinales, que es superior en varones). La edad de presentación más frecuente es entre los 3 y 10 años, siendo la localización más frecuente infratentorial. En menores de 2 años y adolescentes tienen la misma frecuencia las infra y supratentoriales (2-3).

Las crisis epilépticas como síntoma de presentación se producen en una minoría de niños con tumores cerebrales, ya que más de la mitad de estos tumores son infratentoriales y tienen menos tendencia a producir crisis (4-9). Entre los signos de alarma en niños epilépticos se encuentran cambios de personalidad, del rendimiento escolar, cambios en el tipo y frecuencia de crisis y las alteraciones en el EEG (2).

Las crisis epilépticas se presentan en el 15 % de los niños con tumores supratentoriales. Estas crisis son características de tumores de crecimiento lento y localización cortical. Las crisis epilépticas asociadas a lesiones estructurales suelen ser crisis focales con o sin deterioro de conciencia, y pueden llegar a la propagación bilateral tónico-clónica. Se estima que el número de crisis producidas por tumores en la edad pediátrica supone del 0,2-0,3 % del total de crisis en este período de la vida (3-7).

El EEG es un método importante en la evaluación de las crisis epilépticas en los niños con tumores cerebrales, obteniéndose hallazgos anormales en el 62,5 % de casos en el estudio de Aviva Fattal-

Valevski, et al. (7). Si bien los hallazgos típicos en el EEG como actividad epileptiforme y enlentecimiento se suelen localizar en el área del tumor, también se pueden localizar en otras áreas, presentarse en forma de alteraciones generalizadas, o el paciente tener un EEG normal. Es decir, ni las anomalías generalizadas en el EEG, ni un EEG normal, pueden excluir el diagnóstico de un tumor. La localización de la zona epileptógena debe confirmarse con estudios de vídeo-EEG y éstos deben hacerse siempre, si se considera el tratamiento quirúrgico de la lesión (8-16).

Los gliomas de bajo grado son tumores de grado II de la OMS y comprenden los astrocitomas, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas. La localización de los tumores de crecimiento lento es en lóbulo frontal (50-70 %), lóbulo temporal (18-37 %), lóbulo parietal (3,4-6 %), afectación de dos lóbulos (45 %) (11-13). Estos tumores de crecimiento lento pueden infiltrar el área peritumoral y de esta forma evolucionar a gliomas de grado III y IV (10). En el caso de los gliomas, la epileptogénesis se produce en el área peritumoral (6-11).

Los oligodendrogliomas constituidos predominantemente por células oligodendrogiales suponen el 1-2 % de todos los tumores cerebrales en la infancia, con ligero predominio en varones (2). Se localizan sobre todo en los hemisferios cerebrales y suelen producir epilepsias focales, que son rebeldes al tratamiento. En los pacientes con oligodendrogliomas la epilepsia se desarrolla en más del 70 %, siendo el primer signo clínico en los tumores de bajo grado y se suele asociar ésta a la mutación IDH1 (no presente en nuestro caso, y definitiva para oligodendrogliomas grado II de la OMS; al faltar ésta en nuestro caso se diagnosticó como oligodendroglioma NOS) (11-12,17). El tratamiento con fármacos como levetiracetam y ácido valproico suele ser efectivo para el control de las crisis focales, pero puede haber una farmacorresistencia (9,12).

La epilepsia es una secuela bien reconocida de las infecciones del sistema nervioso central (4-5). Los niños con encefalitis viral tienen un riesgo diez veces mayor de desarrollar epilepsia y ésta es generalmente intratable. Si bien esta complicación es más frecuente en los pacientes que tienen crisis precozmente tras sufrir la encefalitis (que no era el caso de nuestro paciente), estos pacientes con epilepsia post-encefalitis son refractarios al tratamiento, por haberse producido una lesión estructural. Esta lesión estructural que frecuentemente afecta a los lóbulos temporales y frontales, puede disminuir el umbral epileptógeno, incrementando tanto el riesgo de crisis agudas sintomáticas como recurrentes. En un estudio epidemiológico realizado por Annegers et al., el

riesgo de padecer crisis en 20 años de seguimiento era del 22 % en aquellos pacientes con crisis durante el episodio de encefalitis viral comparado con el 10 % en los que no las presentaron durante el episodio (18).

En el estudio de Lee et al. de una cohorte histórica de 330 pacientes con antecedentes de encefalitis aguda el 16,4 % desarrolló epilepsia con un intervalo entre la encefalitis aguda y el comienzo de las crisis de 0 a 95 meses, con el 79,6 % en los primeros 6 meses y el 94,4 % en los primeros 3 años (5).

Los tumores que producen epilepsia durante tiempo prolongado frecuentemente son pequeños, superficiales y bien circunscritos, lo que hace que sean tributarios de resección quirúrgica. Con la cirugía generalmente en este tipo de tumores se elimina la epilepsia, si se realiza una lesionectomía total. La cirugía está limitada, si la lesión ocupante de espacio se encuentra en áreas elocuentes y si la resección total no es factible, y siempre valorando el riesgo de déficit neurológico posterior. El primer estudio realizado por Packer, et al. sobre el control de las crisis después de la cirugía en pacientes con tumores con gliomas de bajo grado en edad pediátrica, determinó que en torno al 75 % de ellos estaban libres de crisis entre 1 y 2 años después (19). Según la ILAE, el resultado favorable de la cirugía de epilepsia en pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor benigno del SNC es del 84,3 % al primer año de seguimiento, del 75% a los tres años y del 66,5 % a los cinco años. En el estudio de Alsemari del 65,1 % al año; 51,9 % a los tres años y del 44,5 % a los cinco años, respectivamente (20).

CONCLUSIÓN

En el caso presentado, se le diagnosticó inicialmente la causa de la epilepsia en relación al antecedente de diagnóstico de la encefalitis viral aguda por varicela zóster teniendo en cuenta que las crisis pueden ser causadas por una gliosis cerebral focal residual. Sin embargo, la evidencia más notable obtenida desde la historia clínica en el paciente con epilepsia siempre debe valorarse considerando otras causas (entre ellas las neoplásicas de crecimiento lento). El diagnóstico diferencial debe comprender la valoración integral de los datos clínicos, del EEG, la IRM de cerebro y la evolución. Este principio clínico posee especial relevancia en el paciente con epilepsia sin respuesta adecuada a la politerapia antiepiléptica.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun; 51(6):1069-77.
2. Fejerman N, Fernández Álvarez E, eds. *Neurología pediátrica*. 3ra edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2010.
3. Verdú A. *Manual de Neurología Infantil*. 2da edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
4. Singh TD, Fugate JE, Hocker SE, Rabinstein AA. Postencephalitic epilepsy: clinical characteristics and predictors. *Epilepsia*. 2015; 56(1):133-8.
5. Lee WT, Yu TW, Chang WC, Shau WY. Risk factors for postencephalitic epilepsy in children: a hospital-based study in Taiwan. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007;11(5):302-9.
6. Nowell M, Miserocchi A, McEvoy AW. Tumors in Epilepsy. *Semin Neurol*. 2015;35(3):209-17.
7. Fattal-Valevski A, Nissan N, Kramer U, Constantini S. Seizures as the clinical presenting symptom in children with brain tumors. *J Child Neurol*. 2013;28(3):292-6.
8. Pallud J, Capelle L, Huberfeld G. Tumoral epileptogenicity: how does it happen? *Epilepsia*. 2013;54 (Suppl 9):30-4.
9. Wells EM, Gaillard WD, Packer RJ. Pediatric brain tumors and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19(1):3-8.
10. Kahlenberg CA, Fadul CE, Roberts DW, Thadani VM, Bujarski KA, Scott RC et al. Seizure prognosis of patients with low-grade tumors. *Seizure*. 2012;21(7):540-5.
11. Kerkhof M, Benit C, Duran-Pena A, Vecht CJ. Seizures in oligodendroglial tumors. *CNS Oncol*. 2015;4(5):347-56.
12. Wu CT, Tsay PK, Jaing TH, Chen SH, Tseng CK, Jung SM. Oligodendrogliomas in children: clinical experiences with 20 patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(7):555-8.
13. Fallah A, Weil AG, Sur S, Miller I, Jayakar P, Morrison G, et al. Epilepsy surgery related to pediatric brain tumors: Miami Children's Hospital experience. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;16(6):675-80.
14. Campos MG, Kanner AM. *Epilepsias. Diagnóstico y tratamiento*. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo; 2004.
15. Gupta A. Epilepsy surgery in children: why, when and how? *Indian J Pediatr*. 2014;81(10):1081-8.
16. Martínez-Juárez IE, López-Zapata R, Gómez-Arias B, Bravo-Armenta E, Romero-Ocampo L, Estévez-Cruz Z, et al. Epilepsia farmacorresistente: uso de la nueva definición y factores de riesgo relacionados. Estudio en población mexicana de un centro de tercer nivel. *Rev Neurol*. 2012;54:159-66.
17. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20.
18. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology*. 1988 Sep;38(9):1407-10.
19. Packer RJ, Sutton LN, Patel KM, Duhaime AC, Schiff S, Weinstein SR, et al. Seizure control following tumor surgery for childhood cortical low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 1994 Jun;80(6):998-1003.
20. Alsemari A, Al-Otaibi F, Baz S, Althubaiti I, Aldhalaan H, Macdonald D, et al. Epilepsy surgery series: a study of 502 consecutive patients from a developing country. *Epilepsy Res Treat*. 2014;2014:286801. Doi 10.1155/2014/286801