

# Revisión

## Epilepsia farmacoresistente: definición y nuevas perspectivas médico-quirúrgicas

L. Oller Ferrer-Vidal\*, A. Russi Tintoré\*\* y B. Oliver Abadal\*\*\*

La epilepsia, ha sido considerada clásicamente como una enfermedad crónica de pronóstico desfavorable. Nada más lejos de la auténtica realidad.

### Frecuencia de la epilepsia farmacoresistente

Como hemos demostrado en múltiples trabajos previos<sup>1,2,3</sup> y coincidiendo con la experiencia de otros autores de prestigio internacional<sup>4,5,6</sup> la enfermedad epiléptica posee un buen pronóstico, cuando se considera su evolución a largo plazo. En este sentido, constituye un magnífico ejemplo la casuística de uno de nosotros,<sup>7,8</sup> de 5.000 enfermos epilépticos almacenada en un banco de datos informatizado. En la Figura 1, se resumen los resultados pronóstico obtenidos en ese gran colectivo de pacientes. Hay que destacar que, esta estadística posee un sesgo en sí misma, por haber sido remitidos a un

neurólogo superespecializado en este proceso, por lo que evidentemente la población incluye casos con mayor resistencia al tratamiento o mayor dificultad diagnóstica, lo que hace pensar que en el total de los casos de epilepsia el pronóstico de la afección será aún mucho más favorable. A pesar de ello, observamos como, tras excluir 1.399 casos con un tiempo de observación personal de menos de un año; un 74,7% de los casos, llegan a estar libres de crisis por un espacio de tiempo superior a un año. Un 42% de los pacientes llegan a estar más de 5 años sin crisis y en 760 (21,1, %) se alcanza la supresión total y absoluta de tratamiento, en forma lenta y progresiva. En la clasificación pronóstica de nuestros enfermos, se ha exigido un fuerte criterio, de tal forma que sólo se han incluido en este apartado de «evolución benigna», aquellos casos en los que las crisis han desaparecido totalmente, por espacio de más de un año, más de cinco años, etc., es decir, no se incluyen los pacientes con un único acceso anual, por más leve que este fuere, y aunque no afectase a la actividad normal del individuo.

Leppik,<sup>9</sup> evalúa la frecuencia de la epilepsia farmacoresistente en un 17% del total de las epilepsias.

En largas series de estudios en Dinamarca, se cifra en un 25% de los casos, si bien después de una revisión profunda de las casuísticas recogidas se concluyen como cifra total un 5% de las epilepsias y un 10% de los casos con crisis parciales complejas.

Por último, Hauser<sup>10</sup> cita como en su estadística, alrededor de un 80% de los enfermos no alcanzan el control total de sus crisis, considerando que dentro de este grupo se encuentran las auténticas formas de epilepsia farmacoresistente.

### Definición de epilepsia farmacoresistente

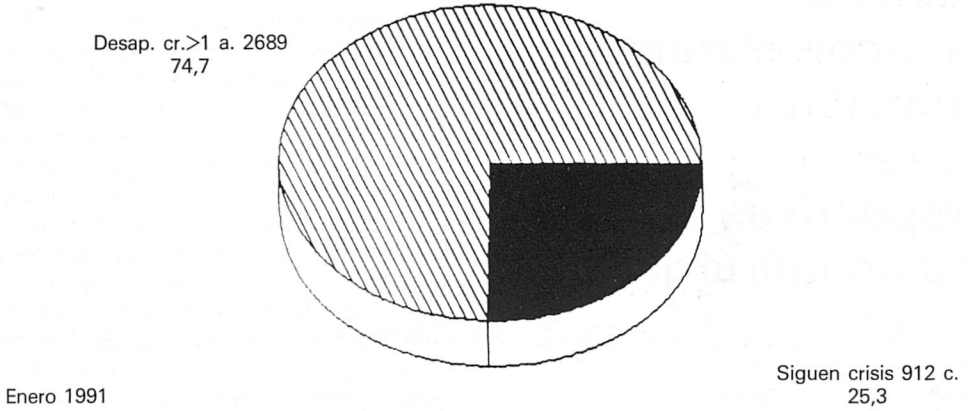
Una vez bien sentado el carácter generalmente benigno de esta afección neurológica

\* Presidente de la Liga Española contra la Epilepsia.

\*\* Neurólogo del Instituto de Neurología y Neurocirugía de Barcelona.

\*\*\* Neurocirujano del Instituto de Neurología y Neurocirugía de Barcelona.

**TABLA I**  
**PRONÓSTICO DE LAS CRISIS**  
**DATOS SOBRE 5.000 EPILEPTICOS**



gica, nos ocuparemos del tema de la epilepsia farmacoresistente, cuya frecuencia podríamos evaluar según los resultados del análisis de nuestro banco de datos de 5.000 pacientes, en 912 enfermos, es decir en un 25,3% de los casos, incluyendo como tales, aquellos pacientes que han presentado accesos con una frecuencia superior a 1 al año.

Lógicamente, dentro de este fuerte criterio de inclusión, existen graduaciones, no constituyendo la totalidad de los 912 casos, formas de auténtica epilepsia farmacoresistente, como luego veremos.

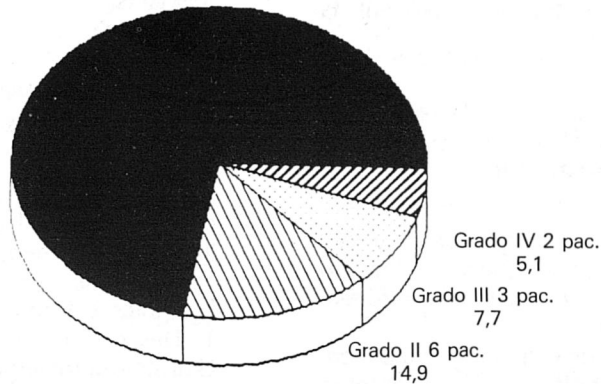
La definición de epilepsia farmacoresistente, es un tema discutido y polémico, en cuanto a sus límites. Por su propio título se trata de aquellas formas, que presentan una rebeldía a cualquier tipo de tratamiento médico convencional, persistiendo los accesos en forma no influenciada por la medicación suministrada.

Es evidente que la premisa fundamental será un correcto y preciso diagnóstico de la forma de epilepsia que se trata, así como un exacto diagnóstico del o de los diferentes tipos clínicos de crisis que sufre el paciente pues es bien conocido que cada tipo de crisis responde a un determinado fármaco o grupo de ellos. En este

diagnóstico preciso, consideramos fundamental un minucioso y detallado proceso de anamnesis, así como un profundo examen físico general y neurológico, y fundamentalmente un estudio electroencefalográfico exhaustivo, siendo el «desideratum» llegar a obtener un registro clínico y electroencefalográfico de las crisis. En este último apartado, es imprescindible el empleo de técnicas de video-EEG, que nos permita visualizar y correlacionar tantas veces como fuera necesario, las manifestaciones clínicas de la crisis con las anomalías electroencefalográficas concomitantes. Esta metodología, precisa de activaciones del tipo de las hiperapneas prolongadas por más de 5 minutos, combinadas con la estimulación luminosa intermitente y en muchas ocasiones con una monitorización video-EEG de larga duración (horas o varios días). En nuestra casuística, en el 25,4% de los casos, se ha conseguido un registro crítico, lo que aporta una seguridad diagnóstica máxima. Por último, y no por ello menos importante, la interpretación de las pruebas de neuroimagen, ya aporten información anatómica (Tomografía Axial Computerizada o T.A.C.) y la Resonancia Magnética Nuclear (R.M.N.) ya funcional (Tomografía por emi-

**TABLA II**  
**GRADUACIÓN EVOLUTIVA POST-QUIRÚRGICA**  
**CLASIFICACIÓN DE ENGEL (40 ENF.)**

Grado I 29 pac.  
 72



Enero 1991

Grado I: Libre de crisis.  
 Grado II: Crisis ocasionales (casi libre de crisis).  
 Grado III: Disminución de las crisis de más de 50%.  
 Grado IV: Persistencia de las crisis.

sión de fotón único o S.P.E.C.T.; la Tomografía por Emisión de Positrones o T.E.P. y los Mapas de Actividad Eléctrica Cerebral o cartografía EEG), pueden suministrar decisivos argumentos diagnósticos. El concepto de epilepsia farmacoresistente, será controvertido, por dos aspectos fundamentales:

1. En primer lugar, por el espacio de tiempo necesario que es preciso esperar, efectuando la aplicación de los fármacos adecuados, para considerar que el paciente sufre una auténtica falta de respuesta al tratamiento.

2. En segundo lugar, valorar la repercusión o las consecuencias psico-socio-laborales, que la persistencia de accesos comporta al individuo.

Por regla general, se acepta que un tiempo entre 9 y 12 meses de rebeldía de las crisis al tratamiento adecuado, es suficiente para enmarcarlo con el calificativo de «epilepsia farmacoresistente», siempre que el número de crisis que sufra y su tipo, provoquen una alteración en la vida del en-

fermo. Leppik,<sup>10</sup> considera que una falta de respuesta al o a los fármacos adecuados, es un plazo de tiempo suficiente. Así pues, puede definirse como epilepsia farmacoresistente, «aquella forma de epilepsia cuyos individuos continúan sufriendo crisis, en forma inaceptable, a pesar de efectuar un tratamiento correcto; o bien aquellos casos en los que el control total o parcial de los accesos sólo se consigue a cambio de efectos secundarios graves de los fármacos utilizados».

No podemos finalizar este capítulo sin hacer mención de la importancia del concepto «tiempo perdido», que acuñó uno de nosotros,<sup>1</sup> en el devenir pronóstico de esta enfermedad. Se trata del espacio de tiempo transcurrido entre el inicio de las crisis y el establecimiento de un diagnóstico y tratamiento adecuado. Está absolutamente demostrado que cuánto más largo es este período, peor es el pronóstico de la epilepsia que sufre el enfermo.<sup>11</sup> En la misma línea, es necesario aplicar las nuevas perspectivas de terapéutica médi-

ca y quirúrgica, sin contemporizar en exceso, puesto que los resultados serán evidentemente peores. En este campo, Reynolds,<sup>5</sup> demuestra como a través de la reducción de este «tiempo perdido» o como él prefiere denominarlo «retraso en el tratamiento», puede llegarse a prevenir la «epilepsia crónica».

## **Falsas epilepsias farmacoresistentes**

Unicamente citaremos rápidamente tres eventualidades, en las que la calificación de epilepsia farmacoresistente es errónea. Nos referimos a:

1. Una ausencia de respuesta a tratamiento, puede ser debida a un fallo en la toma de los fármacos indicados al enfermo. Este hecho, no tan infrecuente como puede parecer, ya sea continuado o esporádico, es capaz de provocar una falsa resistencia a un tratamiento adecuado. Puede llegar a conocerse el incumplimiento terapéutico, por medio de las determinaciones en suero de los fármacos antiepilépticos, y especialmente en aquéllos con una farmacocinética lineal, a los que a determinada dosis en miligramos por kilo de peso, le corresponden unos niveles plasmáticos específicos. Si el nivel en suero es inferior al esperado, y en ausencia de alteraciones en los procesos de absorción digestiva, metabolismo hepático, transporte sanguíneo ligado o no a proteínas plasmáticas y eliminación renal, corresponderá a una ingesta irregular de la sustancia por parte del enfermo.
2. Errores en el diagnóstico del tipo de crisis. Es aún relativamente frecuente, confundir por interrogatorio una crisis de ausencia con una crisis parcial compleja (aunque existen muy precisos datos anamnésticos que los diferencian, aparte de los estudios electroencefalográficos) lo que comportará una farmacoresistencia, por haber utilizado un tratamiento inadecuado para el tipo de crisis que sufre el enfermo.

3. El concepto descrito por B. della Bernardina,<sup>12</sup> de «farmacoresistencia transitoria» que se observa especialmente en la infancia, y que consiste en la ausencia de respuesta farmacológica de carácter transitorio.

## **Cuestiones por resolver en epilepsia farmacoresistente**

Según Blume,<sup>13</sup> quedan una serie de cuestiones por dilucidar, respecto a la calificación y concepto de «epilepsia farmacoresistente», que este autor resume de la siguiente forma:

1. Descripción de los datos neurológicos, clínicos y complementarios, que permitan una predicción precoz de la epilepsia farmacoresistente.
  2. Valor de la influencia de las crisis parciales no controladas y repetidas, sobre el desarrollo cerebral, especialmente en el niño.
  3. Concepto de lesión epileptógena y relación topográfica, no siempre directa, entre lesión «causal» y área epileptógena.
  4. Relación de las pruebas imprescindibles en el manejo terapéutico de la epilepsia farmacoresistente.
  5. Tiempo de seguimiento necesario: criterio, técnicas de recolección de datos y duración mínima exigida.
- Estos son, entre otros, importantísimos caracteres a determinar y aunar criterios, por tanto un enorme campo de investigación.

## **Tratamiento de las epilepsias farmacoresistentes**

De la misma forma que antes citábamos, la actitud terapéutica ante una epilepsia farmacoresistente, variará en función de diversos parámetros, aunque como hemos citado el tipo o los tipos de crisis, pueden jugar un papel fundamental en la actitud a tomar.

Es evidente que, las formas de epilepsia

farmacoresistente, incluirán formas de epilepsia generalizada sintomática o criptogénica y formas de epilepsia focal o parcial o relacionada con una localización sintomática, según la Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos de la International League Against Epilepsy,<sup>14</sup> aprobada en New Dehli recientemente en septiembre de 1989.

Es lógico pensar que, una forma farmacoresistente de un síndrome de epilepsia ausencias del adolescente, deberá abordarse de forma totalmente diferente a una epilepsia focal de tipo epilepsia con crisis amigdalohipocámpicas o límbicas medio-basales o rincefálicas. Ni los nuevos fármacos desarrollados serán los adecuados, ni un enfoque quirúrgico de los dos casos sería aceptable.

Desde un punto de vista general, nos limitaremos a citar las dos actitudes terapéuticas a adoptar en epilepsia farmacoresistente:

1. Nuevos fármacos en el tratamiento de la epilepsia farmacoresistente.
2. Tratamiento quirúrgico de la epilepsia farmacoresistente.

### **1. Nuevos fármacos en el tratamiento de la epilepsia farmacoresistente**

En razón de la brevedad de espacio de que disponemos, tan sólo citaremos rápidamente aquellas sustancias antiepilépticas de reciente adquisición, la práctica totalidad de las cuales se encuentran en la etapa de ensayo clínico en el hombre, revisando únicamente las de mayor potencial terapéutico demostrado hasta el momento, haciendo hincapié en aquellos productos, en los que tenemos experiencia personal por haber participado en ensayos multicéntricos internacionales. Por regla general se trata de ensayos clínicos doble ciego cruzado, con el nuevo fármaco en forma de terapia añadida, a la medicación en curso.

Podemos enumerar los siguientes productos fundamentales:

1.1. Clobazam: Se trata de una benzodiazepina, de efecto farmacológico funda-

mental ansiolítico, pero con una muy buena eficacia en el tratamiento de las crisis parciales residuales, que se observan en el tratamiento de las epilepsias con crisis parciales complejas. En nuestra experiencia, publicada en forma de un estudio multicéntrico,<sup>15</sup> hemos observado un efecto de desaparición total de los accesos al añadir esta sustancia en un 25% de los casos.

1.2. Acido Valproico de liberación retardada: Se trata de una especial fórmula galénica del ácido valproico, que permite su utilización como fármaco principal en una única dosis diaria, lo que fundamentalmente favorece el cumplimiento de la medicación por parte del paciente. Su amplio espectro incluye también las crisis parciales complejas.

1.3. Oxacarbamacepina: Es un compuesto íntimamente ligado a la carbamacepina, pero que en su degradación metabólica, no se convierte a epoxicarbamacepina, que es el metabolito activo de la carbamacepina, y además responsable de los efectos secundarios de esta sustancia, que sigue siendo el tratamiento de elección en las crisis parciales complejas.

1.4. Gammavilgaba o Vigabatrin: Se trata de una molécula que provoca una inhibición irreversible de la Gaba-transaminasa, provocando por tanto un incremento de la concentración cerebral del mayor neurotransmisor inhibitor, el GABA. Se indica en el tratamiento de las crisis parciales rebeldes a tratamiento, y en nuestra experiencia sobre 20 casos de crisis parciales complejas rebeldes a todo tipo de tratamiento, en un 17% de casos, se obtuvo la desaparición total de los episodios, y una reducción de más del 50% de las crisis, en el 25% de estas formas farmacoresistentes. Otra de las indicaciones de esta sustancia, que también se caracterizaría por su amplio espectro de acción, han sido los espasmos infantiles del Síndrome de West. Múltiples trabajos correspondientes a ensayos multicéntricos, se han publicado en los últimos años. En la actualidad, sólo se encuentra comercializada en Gran Bretaña.

1.5. Lamotrigene: Molécula de síntesis, también en fase de ensayo clínico, de amplio espectro de acción. En los ensayos clínicos multicéntricos se ha aplicado con buenos resultados en el tratamiento de las crisis parciales complejas. En nuestro grupo, y por su perfil farmacológico de eficacia frente a las crisis fotosensibles del mono, decidimos aplicarlo también, además de en crisis parciales complejas, en epilepsias generalizadas sintomáticas, con excelentes resultados en algunos casos de Síndrome de Lennox-Gastaut, con desaparición total de las crisis tónicas fundamentalmente y mejoría en los «performances» intelectuales del paciente. En resumen, en 36 casos aplicados en ensayo clínico, se obtuvo la desaparición total de las crisis en un 19%, y una disminución de más del 50% de los accesos en el 29% de los casos.

1.6. Otros fármacos en fase de estudio pero de posible menor eficacia frente a formas farmacoresistentes son: Denzimol, Eterobarbital, Flunarizina, Felbamato, Flupirtine, Gabapentin, Milacemida, MK801, Nafimidona, Org 6370, Zonisamida y Prograbide (actualmente de uso restringido por su hepatotoxicidad).

Como vemos, existe un buen arsenal de nuevas sustancias, que se han comprobado efectivas en formas farmacoresistentes, siendo la investigación farmacológica un proceso en fase de expansión.

## **2. Tratamiento quirúrgico de la epilepsia farmacoresistente**

En los últimos años, se asiste a un resurgir de la aplicación del tratamiento quirúrgico de la epilepsia farmacoresistente, en relación a los resultados obtenidos por la Escuela de Montreal en el Instituto Neurológico de Montreal, así como en los diferentes centros neuroquirúrgicos del tratamiento de la epilepsia rebelde que han florecido en los EE.UU. (Cleveland Clinic Foundation, Universidad de UCLA, Universidad de Pittsburg, etc.), así como la extensa experiencia de la Escuela de París con J. Bancaud y Tailarach en Francia, a

la que se han sumado otros centros en Europa, como el de Bethel en Alemania dirigido por Peter Wolf, el de Zurich (Wieser precursor de la hipocampo-amigdalectomía selectiva), en Italia, y en otras áreas de Francia.

La única razón de este «resurgir» es la aplicación de extensos y minuciosos protocolos de evaluación clínica y electroencefalográfica de los enfermos, por medio de avanzados sistemas de estudio en video-EEG de las crisis, análisis de las anomalías electroencefalográficas por medio de electrodos suplementarios extracraneales (esfenoidales, etc.), intracraneales (foramen oval, redes de electrodos subdurales, etc.) y electrodos profundos implantados en la sustancia cerebral por medio de guía estereotáxica, cuantificación de las anomalías electroencefalográficas críticas e intercríticas por sofisticados métodos de aplicación informática y evidentemente una más depurada técnica quirúrgica, con instrumental preciso.

No podemos entretenernos aquí en la exposición de los protocolos de evaluación del enfermo farmacoresistente, con vistas a la aplicación neuroquirúrgica, remitiendo al lector interesado a la bibliografía existente, así como al utilizado por nuestro grupo.

## **Objetivo y tipos de tratamiento quirúrgico de la epilepsia**

Dentro de la actuación quirúrgica, podemos separar la extirpación de una lesión (tumor, malformación, etc.), que pueden ser la causa de las crisis inveteradas, pero que no constituye para nosotros, la «auténtica» cirugía funcional de la epilepsia. Por este término, entenderíamos la extirpación del foco o punto de partida de las crisis clínicas (que no siempre coincide con una eventual lesión estructural, al no ser siempre superponibles el área lesional y la zona epileptógena) o la interrupción de las vías de propagación de la descarga epiléptica.

El objetivo de la cirugía, descrito por uno de nosotros, es el de «convertir una epilepsia farmacoresistente en farmacosen-sible, por medio de la eliminación de las «barreras», generalmente estructurales, que impiden la llegada del fármaco, al órgano diana o foco». Por ello, tras la cirugía parece obligado seguir con tratamiento farmacológico, hasta que éste pueda ser lentamente reducido hasta su supresión, siguiendo las pautas habituales. Existirían dos tipos de tratamiento quirúrgico:

1. Curativo: Aquél dirigido a la eliminación del punto de partida de las crisis, por medio de una exhaustiva localización del mismo por los medios antes enunciados, y tras la minuciosa extirpación por el equipo neuroquirúrgico del área o áreas epileptógenas implicadas.

2. Paliativo: Aquella metodología quirúrgica dirigida a la interrupción de las vías de propagación de la descarga. Su uso se limita a casos específicos, como por ejemplo en las crisis atónicas con caída brutal, observables en algunos casos de síndrome de Lennox-Gastaut, o en formas «bilaterales» de epilepsia frontal. Se utiliza, como técnica más frecuente en estos casos, la sección de la porción anterior del cuerpo calloso.

Por supuesto, la aplicación de métodos neuroquirúrgicos en el tratamiento de las formas farmacoresistentes, va precedido como hemos citado de un extenso protocolo clínico-electroencefalográfico, pero es importantísimo señalar el valor de los estudios neuropsicológicos, en la determinación de la dominancia hemisférica del individuo, en la localización de la memoria verbal y no verbal, en la localización de las áreas responsables de los procesos mnésicos, etc., así como en la evaluación de los posibles déficits que las propias crisis o un tratamiento excesivo y de larga duración pueda haber provocado en las funciones cognitivas.

Por último, y para acabar con las generalidades de esta metodología queremos resaltar algunos puntos que nos parecen esenciales:

1. Las indicaciones de la cirugía restan limitadas a un determinado grupo de epilepsias absolutamente farmacoresistentes, y en las que la aplicación de depuradas técnicas quirúrgicas no supondrá déficits motores, sensitivos, cognoscitivos y aportará por tanto una mejora en la calidad de vida.

2. El tratamiento quirúrgico de la epilepsia farmacoresistente debe efectuarse a través de un equipo multidisciplinario compuesto por neurólogo, neuropediatra, neurofisiólogo, neuropsicólogo, neuroradiólogo y evidentemente por un buen equipo de neurocirujanos interesados en epilepsia.

3. De idéntica forma que hacíamos referencia al «tiempo perdido» o «retraso en el tratamiento» en el tratamiento médico de la epilepsia, nos parece también fundamental no demorar en exceso un tratamiento quirúrgico cuando se llega a la conclusión definitiva de que nos hallamos ante un enfermo farmacoresistente.

4. Por último, los resultados de la neurocirugía de la epilepsia farmacoresistente, son más o menos similares en los diferentes grupos. En la Tabla II se exponen a modo de resumen los resultados que hemos obtenido en nuestro grupo, según la escala de evaluación post-quirúrgica de Engel.<sup>16</sup>

Estas son en resumen, y de forma esquemática las nuevas perspectivas de la enfermedad neurológica (junto a las cefaleas vasculares y la enfermedad de Parkinson) con posibilidad de un tratamiento eficaz, con todas las consecuencias sociales que de la reinserción de un enfermo de este tipo, se derivan.

#### Bibliografía

1. Oller-Daurella L y Oller F-V, L. ¿Qué se puede lograr en el tratamiento del epiléptico? Pronóstico de la epilepsia a largo plazo y posibilidades de supresión del tratamiento. Barcelona, Geigy División Farmacéutica. 1985.
2. Oller-Daurella L y Oller F-V, L. Long-term outcome in a group of 5000 epileptics; en Manelis J, Bental E, Loeber JN, Dreifuss FE (eds): *Advances in Epileptology*. New York, Raven Press 1989 pp. 391-332.

3. Oller-Daurella L y Oller F-V, L. Supression of anti-epileptic treatment. *Eur. Neurol.* 1987; 27: 106-113.
4. Janz D. When should antiepileptic drug treatment be terminated: En Wolf P, Dam M, Janz D, Dreifuss FE (eds): *Advances in Epileptology*. New York. Raven Press. 1987, pp. 365-372.
5. Reynolds EH. The prognosis of epilepsy: Its chronic epilepsy preventable? En Trimble (eds): *Chronic Epilepsy. Its prognosis and Management*. London. John Wiley. 1989, pp. 13-20.
6. Elwes RDC, Reynolds EH. Should people be treated after a first seizure? *Arch. Neurol.* 1981; 45: 490-491
7. Oller-Daurella L y Oller F-V, L. Análisis computerizado de 3000 epilépticos. *Boll Lega Ital Epilessia* 1978; 22-23: 27-32.
8. Oller-Daurella L, Oller F-V, L, Lagunas MA, Carol A, Sánchez ME. Banco de Datos en Epilepsia: Ejemplo práctico de informática médica. Revisión de una casuística de 3000 epilépticos. *Ann. Intern. Med.* 1986; 2: 72-75.
9. Leppik IE. Intractable Epilepsy in adults. En: NIH Consensus Development Conference on Surgery for Epilepsy. 1990 pp. 19-23.
10. Hauser W.A. The Natural History of Drug-Resistant Epilepsy: Epidemiological considerations. En: NIH Consensus Development Conference on Surgery for Epilepsy. 1990 pp. 33-36.
11. Oller-Daurella L y Oller F-V, L. Influence of the «lost time» on the outcome of Epilepsy. *Eur. Neurol.* (en prensa) (aceptado para publicación) 1991.
12. Dalla Bernardina B. Le epilepsie farmacoresistenti: criteri predittivi. *Boll Lega It Epil* 64: 23-25, 1988.
13. Blume W.T. Uncontrolled epilepsy in children. En: NIH Consensus Development Conference on Surgery for Epilepsy. 1990 pp. 23-28.
14. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
15. Koeppen D, Baruzzi M, Capozza M, Chauvel P, Courjon J, Favel P, Harmant J, Lorenz H, Oller FVL, Procaccianti G, Rucquoy-Ponsar M, Sallou C, Sideri G, Trottier S, Weber M y Wolf P. Clobazam in Therapy-Resistant patients with Partial Epilepsy: A double-blind placebo-controlled study. *Epilepsia* 28 (5) 495-506, 1987.
16. Engel J. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. Raven press New York. 666 pp. 1987.

Correspondencia:  
 Dr. L. Oller Ferrer Vidal.  
 C/ Escuelas Pías, 89.  
 Barcelona.