

La importancia de la evaluación con magnetoencefalografía cuando la epilepsia interfiere en el aprendizaje.

Marta Santiuste

Unidad de Magnetoencefalografía. Centro Médico Teknon

Resumen: El presente trabajo pretende analizar los factores asociados a las dificultades del aprendizaje en la epilepsia, de especial relevancia en la edad pediátrica, y la importancia de la solución de los mismos mediante el correcto diagnóstico inicial y tratamiento optimizado de la epilepsia. El uso extensivo de la tecnología de imagen neurofuncional inocua, como la Magnetoencefalografía, en el diagnóstico temprano de la epilepsia fármacorresistente, es crucial para la prevención de alteraciones del desarrollo cognitivo y dificultades del aprendizaje, y debe generalizarse en todos los centros de epilepsia comprensiva. Palabras Clave: Magnetoencefalografía, Epilepsia y Aprendizaje, Diagnóstico de la Epilepsia, Encefalopatía Epiléptica, Neuroimagen funcional.

Abstract: This work's purpose is to analyze the factors associated with learning disabilities in epilepsy, of special relevance in the pediatric age. The key to the solution of these is the correct initial diagnosis and the optimized treatment. The extensive use of noninvasive functional neuroimaging techniques such as Magnetoencephalography in the early diagnosis of drug-resistant epilepsies is key to prevent cognitive deterioration and learning disabilities, and should be extendedly used in every comprehensive epilepsy unit.

Key words: Magnetoencephalography, Epilepsy and Learning, Epilepsy Diagnosis, Epileptic Encephalopathy, Functional Neuroimaging.

Introducción

La epilepsia es una condición neurológica disfuncional electromagnética que se asocia con la inhabilidad para aprender, especialmente cuando incide en la edad pediátrica: los niños con epilepsia tienen mayor riesgo de bajo rendimiento escolar que los niños sin disfunción neurológica asociada o que los niños con otras patologías crónicas (Mitchell, Chávez, Lee, y Guzmán, 1991). Thompson (1987), estimó una prevalencia de dificultades del aprendizaje en niños epilépticos del 5 al 50% y, el estudio de Palencia (2000), revela que, de cada 1000 niños menores de 15 años, de 5 a 6 niños padecen epilepsia.

Son dificultades específicas del aprendizaje las asociadas con la memoria, la atención, la flexibilidad cognitiva o habilidad para el razonamiento, las habilidades lingüísticas, las funciones ejecutivas frontales (relacionadas con la planificación, supervisión, control y

corrección del razonamiento y la motricidad), y el procesamiento visuo-espacial (Etchepareborda,1999).

El número de casos nuevos de epilepsia en la población pediátrica es elevado, con respecto al de la edad adulta, si exceptuamos la población geriátrica. El estudio recientemente publicado por Durá-Travé, Yoldi-Petri y Gallinas-Victoriano (2008) habla de un ratio de incidencia de la epilepsia pediátrica de 63/100.000, con una incidencia máxima de 95/100.000 en el primer año de vida del niño, durante un periodo de tres años de estudio de la población infantil en Navarra, provincia española. Palencia (2000) ofrece cifras de prevalencia de epilepsia infantil en España de 5,8/1.000, y 3,8/1000 de prevalencia de la epilepsia activa.

Ahora bien, ¿por qué se producen estos trastornos en los pacientes epilépticos y cómo se pueden evitar, dadas las elevadas cifras de incidencia y prevalencia de la enfermedad en la población infantil?

La rápida maduración cerebral durante la infancia es responsable de la complejidad en la semiología clínica de la epilepsia pediátrica, así como de los hallazgos electroencefalográficos y en pruebas de neuroimagen (Cross *et al.*, 2008). La llamada *encefalopatía epiléptica*, un deterioro progresivo o repentino de las funciones cognitivas o del comportamiento, frecuente en los pacientes epilépticos en edad pediátrica, es uno de los factores que más influye en la decisión de tratamiento quirúrgico de esta disfunción neurológica.

Una característica propia de la infancia, es la plasticidad cerebral, es decir, la capacidad del cerebro del niño para reorganizar sus funciones neurológicas después de una agresión. La plasticidad funcional es crucial en la recuperación de funciones lingüísticas y cognitivas en la edad infantil, pero también puede influir negativamente en el retraso del desarrollo ocasionado por la alteración electromagnética propia de la epilepsia.

En niños que padecen epilepsia, hay que considerar la influencia que la alteración electromagnética de las áreas cerebrales implicadas, pueda tener en los distintos aspectos del aprendizaje. Las distintas manifestaciones clínicas de la epilepsia están relacionadas con las áreas cerebrales implicadas en la disfunción electromagnética de sus células y de las conexiones neuronales de las mismas. Así, el compromiso funcional de distintas áreas cerebrales y la conexión de estas áreas disfuncionales con otras regiones cerebrales, va a condicionar las manifestaciones clínicas individuales del niño epiléptico. Dichas manifestaciones pueden ser positivas (exacerbación funcional, aparición de actos involuntarios) o negativas (disfunción o pérdida de habilidades). Etchepareborda (1999), enumera las particulares características de los niños epilépticos en el ámbito escolar: actitud indiferente en la clase, resultados académicos inferiores a la media, trastornos del comportamiento, tendencia a la distracción, ausencias, dificultades de concentración, somnolencia.

La etiología de las dificultades del aprendizaje en estos casos es, posiblemente, multifactorial. Existe cierto consenso acerca de las causas determinantes de estas manifestaciones clínicas asociadas a la epilepsia (Seidenberg, Beck, Geisser, *et al.*, 1986; Mitchell, Chávez, Lee, y Guzmán, 1991; Austin, Huberty, Huster, & Dunn, 1998; McNelis, Jonson, Huberty & Austin, 2005; Aldenkamp, Weber, Overweg-Plandsoen, Reijs, & Van Mil, 2005), que se pueden englobar en: *características familiares* (actitud y educación parental), *características del niño epiléptico* (alteraciones del comportamiento, problemas de adaptación

relacionados con el género y con la edad) y *características propias de la epilepsia* (edad de aparición del trastorno, frecuencia y tipo de crisis, tipo y etiología de la epilepsia, tratamiento farmacológico de la epilepsia). El individuo epiléptico es, por tanto, sufridor de los síntomas propios de la epilepsia que padezca y, además, de algunas condiciones neuropsicológicas añadidas, algunas de probable sustento neurofisiológico, con una influencia definitiva de factores socioambientales.

En algunos casos, la epilepsia será una condición transitoria, en otros fácilmente controlable con farmacoterapia. En el estudio de McNelis y colaboradores (2005), en el que se identifican las variables asociadas con el rendimiento académico en niños recientemente diagnosticados de epilepsia, se encontró una relación significativa entre la variable “competencia adaptativa” (actitud trabajadora, comportamiento adecuado, aprendizaje y felicidad) y el rendimiento escolar. Sin embargo, de este estudio se desprende que, durante el primer año desde el diagnóstico inicial de epilepsia, el niño no manifestará alteraciones significativas en el rendimiento escolar, si la epilepsia está bien controlada. Un 20-40% de los niños con epilepsia, tendrán una evolución fármacorresistente (French, 2007), lo que significa que padecerán las manifestaciones clínicas de la epilepsia de forma crónica. La relación entre la severidad de las crisis y su frecuencia, las variaciones y combinaciones de medicación, entre otros factores, sí que puede condicionar el pronóstico académico (McNelis, Jonson, Huberty & Austin, 2005; Mulas *et al.*, 2006).

Parece obvio que el diagnóstico precoz de la epilepsia y la correcta caracterización del síndrome epiléptico en la edad pediátrica son factores cruciales para abordar una intervención óptima y prevenir ulteriores consecuencias indeseables en el desarrollo educativo del niño, como cambios plásticos neurobioquímicos, deterioro cognitivo y disfunción psicosocial, que condicionarán su estilo de vida. Incluso, existe consenso manifiesto entre los especialistas y las organizaciones en la idea de que una intervención quirúrgica de la epilepsia precoz es crítica en niños con epilepsia catastrófica para evitar deterioro del desarrollo (Cross *et al.*, 2008).

El procedimiento diagnóstico convencional en la epilepsia, varía de unos centros a otros. No existe una única prueba que diagnostique la epilepsia. El diagnóstico de epilepsia es clínico, y se pueden realizar diversas pruebas complementarias que ayudan a filiar las crisis. En la mayor parte de los casos, el protocolo diagnóstico de epilepsia comprende la realización de una historia clínica detallada, con una descripción minuciosa de las crisis, análisis bioquímicos que descartan una posible alteración metabólica, una exploración física y neurológica del paciente, y la realización de pruebas complementarias, de neuroimagen, para descartar un origen lesional de la sintomatología epiléptica (convencionalmente, una Resonancia Magnética craneal), y pruebas de función cerebral para confirmar la existencia de actividad cerebral epileptiforme e intentar localizar su procedencia (habitualmente, un EEG de superficie ambulatorio). En función de los resultados de las pruebas y del criterio clínico, el facultativo puede recomendar el inicio del tratamiento de la epilepsia con fármacos. Los fármacos antiepilépticos disponibles en la actualidad son capaces de controlar un 60-70% de las epilepsias en monoterapia (Lin *et al.*, 2003), siempre y cuando el diagnóstico y clasificación inicial de la epilepsia haya sido el correcto. El éxito del tratamiento farmacológico depende en gran medida del tipo de epilepsia. Las posibilidades de remisión de un segundo o tercer fármaco o de la politerapia, en el 30-40% de los pacientes que no responden a la medicación antiepiléptica en monoterapia o que sufren efectos adversos o secundarios a la misma, han demostrado ser bajas (Kwan & Brodie, 2000). Cuando la epilepsia se muestra resistente al

tratamiento farmacológico y altera de modo importante la calidad de vida del paciente, se suele proceder a una evaluación prequirúrgica para ponderar la solución quirúrgica de la epilepsia.

Hasta hace poco tiempo, la solución quirúrgica era el último recurso para solucionar la epilepsia. La media de tiempo transcurrido entre el diagnóstico inicial de epilepsia, la constatación de refractariedad y la evaluación prequirúrgica adecuada del paciente epiléptico es de 5,7 a 20 años (Harvey *et al.*, 2008; Ryvlin & Rheims, 2008), dependiendo de los países y de las muestras; en todo caso, un periodo esencial y precioso en el desarrollo cognitivo infantil. La tendencia actual de pensamiento es que, la intervención quirúrgica precoz de algunas epilepsias seleccionadas, evita secuelas ulteriores. Por ello, se tiende a profundizar en el diagnóstico inicial de epilepsia para seleccionar temprano aquellos candidatos a beneficiarse de un tratamiento quirúrgico de la epilepsia y evitar retrasos innecesarios. La finalidad de la cirugía es curar la epilepsia o, cuando esto no es posible, convertir una epilepsia refractaria a tratamiento, en una epilepsia controlable con medicación. Esta opción terapéutica no está limitada por la edad, sino más bien por la calidad asistencial al paciente epiléptico (de la Peña *et al.*, 2005).

La evaluación prequirúrgica de la epilepsia es un proceso multidisciplinar que requiere, entre otros, la incorporación de datos de neuroimagen, tanto estructural como funcional. En los casos en los que la semiología clínica (que define la zona epileptógena), el EEG ictal (que define la zona ictal) y la imagen estructural (que define la lesión epileptógena) apuntan simultáneamente hacia la localización de la zona epileptógena, la cirugía suele ser un paso directo. Sin embargo, cuando estas modalidades de diagnóstico básicas no están de acuerdo, no aportan datos definitivos o concluyentes, o cuando la zona epileptógena se sospecha en relación a zonas elocuentes del cerebro, hay que buscar soluciones diagnósticas adicionales, bien de neuroimagen funcional o de abordaje intracraneal (Obeid, Wyllie, Rahi & Mikati, 2008).

Las técnicas de neuroimagen funcional que en los últimos años han irrumpido en los escenarios diagnósticos, nos permiten analizar la función cerebral y situar dicha función sobre sustrato anatómico. En clínica neuropediátrica, especialmente cuando se aplica a epilepsia, la técnica diagnóstica de neuroimagen funcional ideal, debería reunir requisitos como ser completamente inocua, permitir la repetición y reproducción fiable de mediciones, recoger la actividad neuronal directa en tiempo real, ser capaz de localizar esta actividad sobre las imágenes estructurales del cerebro y aportar así una perspectiva completa del proceso subyacente.

La Magnetoencefalografía (MEG) es una técnica de neuroimagen funcional que, reuniendo los requisitos mencionados, se emplea en el diagnóstico clínico de disfunciones cerebrales como la epilepsia. La MEG es una técnica que permite registrar los campos magnéticos generados por el flujo de corriente intracelular. La técnica tiene dos usos primordiales (Papanicolaou *et al.*, 2008): 1) de manera semejante al EEG, la MEG se emplea en la detección de señales electromagnéticas anormales presentes en la actividad espontánea cerebral, o en la actividad cerebral evocada; 2) la MEG permite la localización de los generadores de dicha actividad y la determinación de la relación temporal existente entre las distintos generadores neuronales de interés. Este segundo factor proporciona a la MEG una característica única, según la cual la técnica permite detectar actividad electromagnética neuronal directa en tiempo real en la superficie cerebral de forma totalmente inocua, y localizar los generadores neuronales responsables de dicha actividad en cada instante de tiempo

intracranalmente, con una resolución espacial del orden del milímetro, en un proceso denominado *Magnetic Source Imaging (MSI)* (Figura 1).

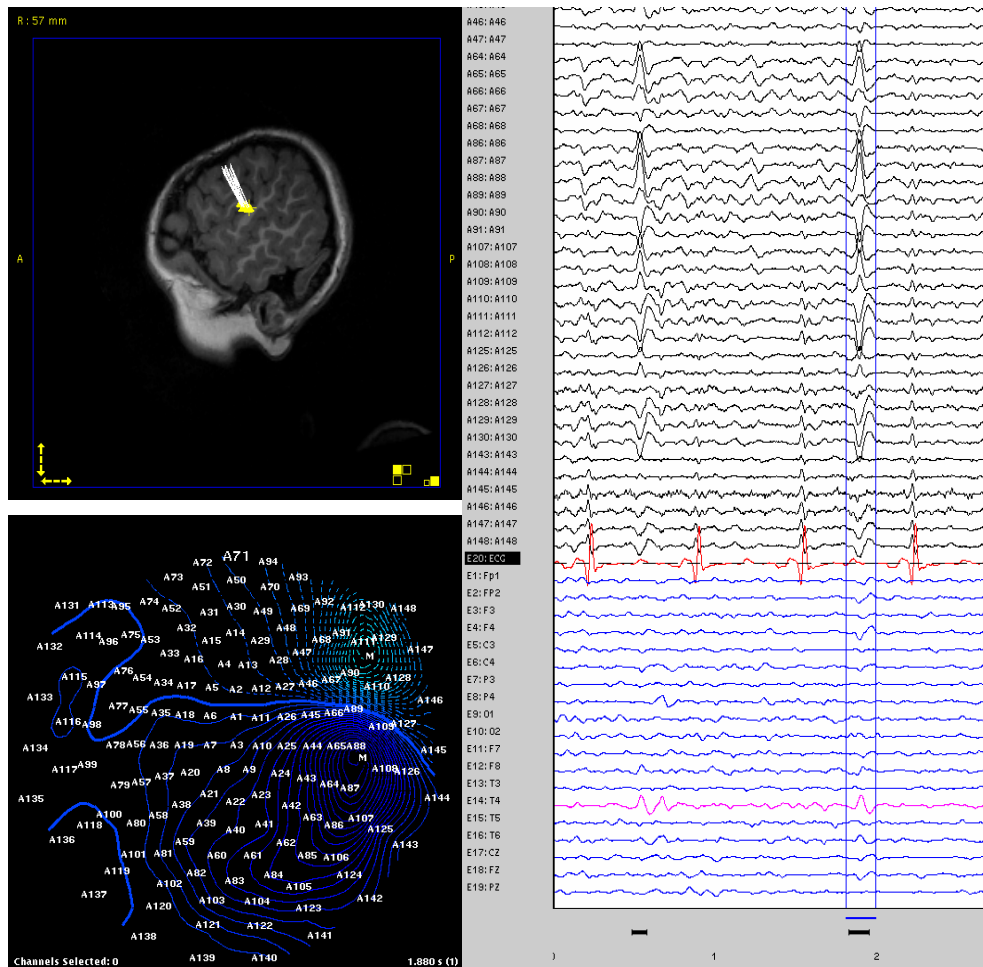


Figura 1. Localización dipolar MEG de los generadores neuronales responsables de la actividad epileptiforme registrada en los canales MEG derechos (trazado negro) y en derivaciones temporales derechas del EEG de superficie simultáneo (trazado azul).

Tres factores son especialmente trascendentes en la evaluación de la epilepsia con MEG: a) treinta minutos de actividad espontánea cerebral suelen ser suficientes para la emisión de una valoración MEG; b) la MEG tiene una resolución temporal prácticamente perfecta, tan buena como la del EEG, pero con una resolución espacial en localización óptima, equivalente a la exploración intracraneal (Santiuste *et al.*, 2008); c) la MEG es una técnica totalmente inocua que no requiere de la colocación de electrodos de referencia ni de acciones invasivas externas.

De los tres procesos principales que tienen lugar en el cerebro, el electromagnético, el hematológico y el metabólico, la señalización celular a través de corrientes eléctricas y campos

magnéticos es básico. Otras técnicas de neuroimagen funcional existentes, como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), la Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único (SPECT), la Resonancia Magnética funcional (fMRI), se basan en las variaciones de flujo sanguíneo o en los cambios metabólicos locales. Aunque pueden proporcionar un valor añadido en el estudio de determinados casos, son necesariamente medidas indirectas de la actividad neuronal, pues son variables *dependientes* de la actividad electromagnética neuronal. Los valores detectados por estas técnicas tendrán, por tanto, una resolución temporal que se sitúa en el orden del segundo-minuto, tiempo muy superior al empleado en la transmisión de señal entre células nerviosas, que se sitúa en el orden de los milisegundos. La MEG, sin embargo, permite la el registro de la actividad electromagnética cerebral al tiempo que ocurre, sin necesidad de incidir desde el exterior con metabolitos, campos magnéticos o radiofármacos, como en el caso de las técnicas hemodinámicas antes mencionadas.

Por propiedades físicas de los campos magnéticos, la MEG es capaz de detectar actividad cerebral sin que ésta sufra distorsión al atravesar las distintas capas de tejido (sustancia blanca, corteza cerebral, meninges, líquido cefalorraquídeo, hueso, piel), desde su origen hasta el sensor situado extracranalmente. Los distintos grados de resistencia eléctrica de estos tejidos y su poca uniformidad son, sin embargo, un inconveniente para los registros de EEG superficial convencional. Es importante resaltar que la MEG es una técnica complementaria en esencia al EEG, pues capta, primordialmente, la actividad magnética generada por neuronas orientadas tangencialmente a la superficie cerebral, en otras palabras, aquellas neuronas localizadas en los pliegues del cerebro, constituyendo los surcos o cisuras. Sin embargo, la localización de la actividad eléctrica es superficial, mientras que la MEG puede inducir la localización intracerebral de los campos magnéticos registrados en superficie.

La evaluación prequirúrgica de la epilepsia persigue la obtención de información exacta y fiable acerca de la localización de la zona epileptógena (Chauvel *et al.*, 1987; Lüders *et al.*, 2006) y la relación de ésta con la corteza elocuente, de tal manera que estas áreas funcionales sean preservadas en la cirugía. Con la MEG, es posible la evaluación prequirúrgica completa, tanto del área cerebral disfuncional, en este caso, la zona epileptógena, como de las áreas funcionales adyacentes. Así, la MEG se puede emplear muy satisfactoriamente en la identificación de áreas funcionales como las áreas motora, somatosensorial, auditiva, visual o de lenguaje (Tovar-Spinoza, Ochi, Rutka, Go & Otsubo, 2008).

Knowlton *et al.* (2008a y 2008b) señalan la importancia de la evaluación prequirúrgica de la epilepsia con MEG como valor de predicción en la localización de la zona epileptógena y, por tanto, en la resolución de las crisis epilépticas después de la cirugía.

Respaldando estas afirmaciones, el trabajo desarrollado por Santiuste *et al.* (2008), es el primero en corroborar la validez de la MEG, como técnica completamente inocua, frente a la exploración intracraneal con electrodos profundos, método cruento considerado como el *gold standard* en el diagnóstico y localización de la zona epileptógena, en registros simultáneos MEG-electrodos profundos realizados a pacientes con focalidad mesial y neocortical. En este trabajo se demuestra que la MEG es una técnica válida para la detección y localización de actividad epiléptica procedente de la zona epileptógena, con resultados comparables a la exploración intracraneal.

Aproximadamente un 80% de las epilepsias, son epilepsias lesionales; presentan una lesión estructural o macroanatómica, visible en la Resonancia Magnética craneal o en otras

pruebas de neuroimagen. Algunos tumores y malformaciones corticales pueden manifestarse con actividad epiléptica. Sin embargo, no todas las lesiones aparentes en la imagen de Resonancia Magnética tienen por qué ser epileptogénicas. El ejemplo más claro es la esclerosis tuberosa. En estos casos, las técnicas funcionales como el EEG y la MEG pueden jugar un papel crucial en el diagnóstico (Iwasaki *et al.*, 2002; Ishibashi *et al.*, 2002). Lo que interesa es conocer, en primer lugar, si la lesión está relacionada con la generación de las crisis y, en segundo lugar, si el paciente se podría beneficiar de una intervención quirúrgica de la lesión.

En epilepsias no lesionales, es decir, en aquellas epilepsias que no manifiestan una lesión en las pruebas de imagen, las pruebas electromagnéticas funcionales, son esenciales, puesto que pueden revelar áreas cerebrales disfuncionales. En este sentido, la MEG es la prueba que ofrece la mejor resolución temporo-espacial para localizar grupos neuronales disfuncionales y relacionarlos con aquellos que funcionan apropiadamente, tanto en el espacio como en el tiempo. En los casos en los que la MEG muestra localización focal del área epileptógena y una independencia de éste con áreas funcionales, el resultado postquirúrgico suele ser muy favorable (Minassian *et al.*, 1999; Grondin *et al.*, 2006).

Aunque no es el objeto de este espacio describir el papel de la MEG en la evaluación funcional cerebral, conviene referir al lector a los numerosos estudios que avalan la aportación de la MEG en la valoración de áreas elocuentes cerebrales, como el lenguaje, especialmente en las dificultades del aprendizaje, así como áreas funcionales primarias (Breier *et al.*, 2001, 2005; Mäkelä *et al.*, 2007).

Dado que la epilepsia pediátrica es esencialmente diferente de la epilepsia del adulto (Harvey *et al.*, 2008; Cross *et al.*, 2006), y la prioridad en el niño, no sólo es eliminar las crisis epilépticas, sino proporcionar al niño la mejor calidad de vida para favorecer su desarrollo cognitivo, la importancia de la MEG en el diagnóstico de la epilepsia pediátrica, radica en:

- La MEG es una técnica inocua, especialmente indicada en neuropediatría, que puede repetirse tantas veces como sea necesario.
- Introduciendo la MEG en el inicio del diagnóstico de la epilepsia fármacorresistente, junto con la evaluación EEG y la prueba de imagen estructural:
 - a. La MEG puede ayudar a determinar, en epilepsias lesionales, si la lesión que se aprecia en la prueba de imagen es, efectivamente, epileptógena o no y, en caso de múltiples lesiones, cuál de ellas genera la actividad epiléptica.
 - b. La MEG puede detectar alteraciones funcionales cuando no existe lesión cerebral aparente en la prueba de imagen estructural.
 - c. La MEG ayuda a escoger y determinar el pronóstico de los candidatos a cirugía de la epilepsia. La localización MEG focal está relacionada con un buen resultado postquirúrgico, siempre que toda el área irritativa señalada por la MEG sea extirpada. Cuando la localización MEG es multifocal, ayuda a determinar la necesidad de mapeo funcional y a escoger la conveniencia de la técnica quirúrgica paliativa.

Desde el año 2003, la *American Medical Association (AMA)* dispone de códigos *CPT (Current Procedural Terminology)* para las aplicaciones clínicas de la MEG, es decir, la evaluación prequirúrgica de la actividad cerebral espontánea (como la actividad epiléptica), y la cartografía cerebral funcional (mapeo de áreas elocuentes). Ello quiere decir, que en los Estados Unidos de América, en la evaluación clínica diagnóstica y prequirúrgica de la

epilepsia, así como de las tumoraciones cerebrales, la MEG está reconocida como tecnología diagnóstica y se emplea cotidianamente en los pacientes que puedan requerirlo. Ciertamente es que, la oferta diagnóstica para estudio prequirúrgico de la epilepsia, es distinta en los Estados Unidos de América con respecto a Europa y Australia, de tal manera que, en estos últimos continentes, se tiende más a la realización de la cirugía de la epilepsia con un mero examen EEG de superficie previo, mientras que en América del norte el examen prequirúrgico cuenta ya con pruebas de neuroimagen funcional (Harvey *et al.*, 2008).

En conclusión, la creación de centros de excelencia para la epilepsia, en los que se proporcione a) un buen diagnóstico inicial de la epilepsia con técnicas de neuroimagen funcional como la MEG y, b) un tratamiento óptimo de la misma, farmacológico o quirúrgico, podría contribuir a reducir los costes de la atención clínica de la epilepsia, tanto a corto como a medio y largo plazo. Costes, no sólo económicos, muy elevados y que frecuentemente recaen en las familias, además de en las instituciones públicas, sino también los aspectos psicosociales de las personas que padecen epilepsia.

Referencias

- Aldenkamp, A.P., Weber, B., Overweg-Plandsoen, W.C., Reijns, R., Van Mil, S. (2005). Educational underachievement in children with epilepsy: a model to predict the effects of epilepsy on educational achievement. *Journal of Child Neurology*, 20 (3), 175-180.
- Austin, J.K., Huberty, T.J., Huster, G.A., Dunn, D.W. Academic achievement in children with epilepsy or asthma. *Developmental Medical Child Neurology*, 40 (4), 248-255.
- Breier, J.I., Simos, P.G., Wheless, J.W., Constantinou, J.E., Baumgartner, J.E., Venkataraman, V., Papanicolaou, A.C. (2001). Language dominance in children as determined by magnetic source imaging and the intracarotid amobarbital procedure: a comparison. *Journal of Child Neurology*, 16 (2), 124-130.
- Breier, J.I., Castillo, E.M., Simos, P.G., Billingsley-Marshall, R.L., Patariaia, E., Sarkari, S., Wheless, J.W., Papanicolaou, A.C. (2005). Atypical language representation in patients with chronic seizure disorder and achievement deficits with magnetoencephalography. *Epilepsia*, 46 (4), 540-548.
- Chauvel P, Buser P, Badier JM, Liegeois-Chauvel C, Marquis P, Bancaud J. (1987). The "epileptogenic zone" in humans: representation of intercritical events by spatio-temporal maps. *Revue Neurologique*, 143 (5), 443-450.
- Cross, J.H., Jayakar, P., Nordli, D., Delalande, O., Duchowny, M., Wieser, H.G., Guerrini, R., Mathern, G.W.; International League against Epilepsy, Subcommittee for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. (2006). Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*, 47 (6), 952-959.
- De la Peña Mayor, P., Saiz Díaz, R.A., Pérez-Sempere, A., Sancho, J., Cobaleda, S., Padró Ubeda, L. (2005). Calidad Asistencial en epilepsia. Situación de la asistencia a los pacientes epilépticos en España. *Neurología*, 20 (7), 332-340.
- Durá-Travé, T., Yoldi-Petri, M.E. & Gallinas-Victoriano, F. (2008). Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among children in Navarre, Spain: 2002 through 2005. *Journal of Child Neurology*, 23 (8), 878-882.

- Etchepareborda, M.C. (1999). Epilepsia y Aprendizaje: enfoque neuropsicológico. *Revista de Neurología*, 2 (2), 142-149.
- Kwan, P. y Brodie, M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*, 9(7), 464-468.
- French, J.A. (2007). Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*, 48 (1), 3-7.
- Grondin, R., Chuang, S., Otsubo, H., Holowka, S., Snead, O.C. 3rd, Raybaud, C., Rutka, J.T. (2006). The role of magnetoencephalography in pediatric epilepsy surgery. *Child's Nervous System*, 22 (8), 779-785.
- Knowlton, R.C., Elgavish, R.A., Limdi, N., Bartolucci, A., Ojha, B., Blount, J., Burneo, J.G., Ver Hoef, L., Paige, L., Faught, E., Kankirawatana, P., Riley, K., Kuzniecky, R. (2008a). Functional imaging: I. Relative predictive value of intracranial electroencephalography. *Annals of Neurology*, 64 (1), 25-34.
- Harvey, A.S., Cross, J.H., Shinnar, S., Mathern, B.W.; ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Survey Taskforce. (2008). Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*, 49(1), 146-155.
- Ishibashi, H., Simos, P.G., Wheless, J.W., Baumgartner, J.E., Kim, H.L., Castillo, E.M., Davis, R.N., Papanicolaou, A.C. (2002). Localization of ictal and interictal bursting epileptogenic activity in focal cortical dysplasia: agreement of magnetoencephalography and electrocorticography. *Neurological Research*, 24(6), 525-530.
- Iwasaki, M., Nakasato, N., Shamoto, H., Nagamatsu, K., Kanno, A., Hatanaka, K., Yoshimoto, T. (2002). Surgical implications of neuromagnetic spike localization in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 43(4), 415-424.
- Knowlton, R.C., Elgavish, R.A., Bartolucci, A., Ojha, B., Limdi, N., Blount, J., Burneo, J.G., Ver Hoef, L., Paige, L., Faught, E., Kankirawatana, P., Riley, K., Kuzniecky, R. (2008b). Functional imaging: II. Prediction of epilepsy surgery outcome. *Annals of Neurology*, 64(1), 35-41.
- Lin, Y.Y., Shih, Y.H., Hsieh, J.C., Yu, H.Y., Yiu, C.H., Wong, T.T., Yeh, T.C., Kwan, S.Y., Ho, L.T., Yen, D.J., Wu, Z.A., Chang, M.S. (2003). Magnetoencephalographic yield of interictal spikes in temporal lobe epilepsy. Comparison with scalp EEG recordings. *Neuroimage*, 19(3), 1115-1126.
- Lüders, H.O., Najm, I., Nair, D., Widdess-Walsh, P., Bingman, W. (2006). The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disorders*, 8(2), 1-9.
- Mäkelä, J.P., Forss, N., Jääskeläinen, J., Kirveskari, E., Korvenoja, A., Paetau, R. (2007). Magnetoencephalography in neurosurgery. *Neurosurgery*, 61(1), 147-164.
- McNelis, A.M., Johnson, C.S., Huberty, T.J., Austin, J.K. (2005). Factors associated with academic achievement in children with recent-onset seizures. *Seizure*, 14 (5), 331-339.
- Minassian, B.A., Otsubo, H., Weiss, S., Elliott, I., Rutka, J.T., Snead, O.C. 3rd. (1999). Magnetoencephalographic localization in pediatric epilepsy surgery: comparison with invasive intracranial electroencephalography. *Annals of Neurology*, 46(4), 627-633.
- Mitchell, W.G., Chavez, J.M., Lee, H., Guzman, B.L. (1991). Academic underachievement in children with epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 6(1), 65-72.
- Mulas, F., Hernández, S., Mattos, L., Abad-Mas, L., Etchepareborda M.C. (2006). Dificultades del Aprendizaje en los niños epilépticos. *Revista de Neurología*, 42(2), 157-162.
- Obeid, M., Wyllie, E., Rahi, A.C., Mikati, M.A. (2008). Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part I: General principles and presurgical workup. *European Journal of Paediatric Neurology* (in press).
- Palencia, R. (2000). Prevalencia e incidencia de la epilepsia en la infancia. *Revista de Neurología*, 30(1), 1-4.

- Papanicolaou, A. C. (2008). Basic Concepts. En Cambridge University Press Ed., *Handbook of Clinical Magnetoencephalography and Magnetic Source Imaging* (in press).
- Ryvlin, P., Rheims, S. (2008). Epilepsy surgery: eligibility criteria and presurgical evaluation. *Dialogues in Clinical Neurosciences*, 10(1), 91-103.
- Santiuste, M., Nowak, R., Russi, A., Tarancon, T., Oliver, B., Ayats, E., Scheler, G., Graetz, G. (2008). Simultaneous magnetoencephalography and intracranial eeg registration: technical and clinical aspects. *Journal of Clinical Neurophysiology* 25(6), 331-339.
- Seidenberg, M., Beck, N., Geisser, M., Giordani, B., Sackellares, J.C., Berent, S., Dreifuss, F.E., Boll, T.J. (1986). Academic achievement of children with epilepsy. *Epilepsia*, 27(6), 753-759.
- Tang, L., Mantle, M., Ferrari, P., Schiffbauer, H., Rowley, H.A., Barbaro, N.M., Berger, M.S., Roberts, T.P. Consistency of interictal and ictal onset localization using magnetoencephalography in patients with partial epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, 98(4), 837-845.
- Thompson, P.J. (1987). Educational attainment in children and young people with epilepsy. In: Oxley J, Stores G, eds. *Epilepsy and Education*, London: The Medical Tribune Group, 15-24.
- Tovar-Spinoza, Z.S., Ochi, A., Rutka, J.T., Go, C., Otsubo, H. (2008). The role of magnetoencephalography in epilepsy surgery. *Neurosurgical Focus*, 25(3), E16.