

Niveles sanguíneos de drogas antiepilépticas durante el monitoreo prolongado Video-EEG

Morales CHL,¹ Perez D,¹ Fontela M,¹
Guevara M,¹ Pavón N,¹ Sánchez A,¹ Bauza Y,¹ Bender J¹

RESUMEN

Introducción: La disminución y/o retirada de la medicación antiepiléptica resulta un procedimiento frecuente en las Unidades de Monitoreo de epilepsia, realizándose con el objetivo de disminuir el tiempo y el costo del estudio sin afectar su utilidad en la definición de la zona epileptogénica. **Sujetos y métodos:** Se evaluaron 33 pacientes ingresados en la Unidad de Telemetría Video-EEG del CIREN, todos con diagnóstico presumible de epilepsia parcial refractaria a tratamiento médico candidatos a cirugía resectiva. Con el objetivo de registrar el número de crisis necesarios en la definición de la zona epileptogénica se determinaron los niveles séricos de las drogas antiepilépticas (DAEs) posibles en nuestro medio al ingreso, después de la primera y de la tercera crisis, en tanto se realizaba un esquema de retirada paulatina de DAEs. Los niveles séricos obtenidos se categorizaron como terapéutico, terapéutico alto, subterapéutico y mínimo. **Resultados:** Se registró una media de 11.4 ± 4.7 crisis/paciente, requiriéndose 10.9 ± 3.9 días para completar el monitoreo. De los pacientes, 68.9% presentaron crisis clasificadas clínicamente y electrográficamente como crisis parciales complejas con localización temporal. En 54.7% se constataron crisis secundariamente generalizadas y en 26.1 cluster de crisis; sin embargo, ningún paciente evolucionó a status epiléptico. La droga más utilizada fue la CBZ (21/33 pacientes) en régimen de mono y politerapia. Al ingreso, 51.5% de los pacientes presentaban niveles terapéuticos de DAEs y 21.2% niveles terapéuticos altos. La primera crisis durante el monitoreo ocurrió con una media de (2.3 ± 1.5 días), constatándose niveles terapéuticos de las DAEs evaluadas en 83.3% de los pacientes valorados. La tercera crisis ocurrió con una media de 4.7 ± 2.7 , en este momento los pacientes presentaban niveles subterapéuticos de DAEs en cuatro pacientes y terapéuticos en cinco, sólo un paciente presentó niveles mínimos. Se evidencia la tendencia al tránsito de niveles terapéuticos aumentados y terapéuticos en el momento del ingreso en la Unidad de Monitoreo Video-EEG al subterapéutico después de la tercera crisis. **Conclusiones:** Con niveles subterapéuticos de DAEs es posible localizar la zona epileptogénica durante el monitoreo prolongado Video-EEG. El esquema de retirada de medicación antiepiléptica utilizada en nuestro estudio permite provocar eventos ictales típicos y/o habituales, con un nivel de seguridad adecuado.

Palabras clave: drogas antiepilépticas, epilepsia parcial refractaria, crisis parciales complejas, monitoreo video-EEG.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(2): 120-126

Blood levels of antiepileptic drugs during Video-EEG long-term monitoring

ABSTRACT

Introduction: Diminution or withdrawal of antiepileptic medications are frequently used in epilepsy-monitoring units in order to low the time and cost of the study without affecting its utility on defining the epileptic zone. **Subjects and methods:** Thirty-three patients in the Telemetry-Video-EEG Unit of CIREN, with presumed diagnosis of refractory epilepsy and possible candidates to epilepsy surgery, were evaluated. In order to record the necessary number of seizures to define the epileptic zone, levels of antiepileptic drugs (AED) were measured, after the first and third seizures, when it was gradually diminishing the doses of the AED. Those levels were categorized in therapeutic, high therapeutic, subtherapeutic and minimum. **Results:** A media of 11.4 ± 4.7 seizures/patient was recorded, requiring 10.9 ± 3.9 days to complete the monitoring. 68.9 % of patients presented seizures classified clinically and electrographically as complex partial seizures with temporal lobe location. 54.7 % were secondarily generalized and 26.1 had cluster of seizures. Nobody had status epileptics. The more utilized AED were CBZ (21/33 patients) in mono- and polytherapy. 51.5 % of patients had therapeutic levels and 21.2 % had high therapeutic levels. First seizure during monitoring occurred within a media 2.3 ± 1.5 days with AED therapeutic levels in 83.3% of patients Third seizure occurred in a media of 4.7 ± 2.7 with subtherapeutic levels in 4 patients and therapeutic in 5. Only one patient had minimum levels. They had the tendency to pass from high therapeutic levels to therapeutic ones in admission to the Unit and then to subtherapeutic levels after the third seizure. **Conclusions:** When the patient has subtherapeutic levels of AED it is possible to localize the epileptic zone during the Video-EEG monitoring. Our scheme of diminution of doses allows to provoke the usual seizures in our patients with safety.

Key words: antiepileptic drugs, partial refractory epilepsy, complex partial seizures, video-EEG monitoring.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(2): 120-126

1. Servicio Neurofisiología Clínica. Unidad Telemetría (CIREN). Departamento de Inmunología (CIREM).

Correspondencia: Dra. Lily Morales Chacón

Servicio Neurofisiología Clínica. Unidad Telemetría (CIREN). Departamento de Inmunología (CIREM).
Ave. 25 No. 15805 /158 y 160 CP 11300, Playa, Ciudad Habana, Cuba. E-mail:Lily@neubas.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El éxito del tratamiento quirúrgico de la epilepsia farmacorresistente depende de la identificación correcta del área epileptogénica; resulta crucial entonces el Monitoreo Video- Electroencefalográfico (V-EEG) prolongado, técnica que permite la correlación precisa de los eventos clínicos y los cambios del EEG.¹⁻³ Debido al carácter impredecible o fortuito de los eventos ictales se requeriría una larga estadía en las Unidades de Monitoreo para lograr registrar el número de crisis suficiente que permitan alcanzar el objetivo en cuestión.

La disminución y/o retiro de la medicación antiepiléptica es un procedimiento frecuente en las Unidades de Monitoreo de epilepsia, realizándose con el objetivo de disminuir el tiempo y el costo del estudio sin afectar su utilidad en la definición de la zona epileptogénica; sin embargo, no existe consenso en el esquema óptimo para lograr dicho objetivo.^{4,5}

En este trabajo evaluamos pacientes con epilepsia parcial presumiblemente de origen temporal, refractaria a tratamiento médico, sometidos a un esquema de retiro de drogas antiepilépticas paulatino y uniforme durante la evaluación prequirúrgica V-EEG, para lo cual se midieron los niveles sanguíneos de drogas antiepilépticas (DAEs) al ingreso a la Unidad de Monitoreo V-EEG y después de la primera y la tercera crisis.

MATERIAL Y MÉTODO

Durante el periodo julio 2000-enero 2003 se realizó la evaluación prequirúrgica de 42 pacientes con diagnóstico presumible de epilepsia parcial refractaria a tratamiento médico y presuntos candidatos a cirugía resectiva, ingresados en la Unidad de Telemetría Video-EEG del Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN).

Una vez registradas las crisis, se clasificaron en una de las cuatro categorías siguientes basándonos en las características del EEG al inicio ictal:

- **Localizadas al lóbulo temporal:** Descarga rítmica unilateral con máxima amplitud en los electrodos cigomáticos y en los temporales anteriores o medios como primer cambio electrográfico.
- **Lateralizada:** Descarga rítmica en un hemisferio cerebral sin constatare máxima amplitud de la descarga ictal en la región temporal.
- **No localizada:** Crisis con actividad ictal bilateral no lateralizada, o aquellas cuyo inicio no puede determinarse por artefactos musculares o de movimiento.
- **Extratemporal:** Crisis con una descarga distintiva al inicio ictal localizada en la región frontal, parietal, central u occipital.

Se determinaron los niveles séricos de las drogas antiepilépticas (DAEs) posibles en nuestro medio (antiepilépticos tradicionales) el día del ingreso, después de la primera y de la tercera crisis (la extracción sanguínea se realizó con un tiempo máximo posterior a la crisis de 30 minutos). Los pacientes fueron sometidos a un esquema de retiro paulatino de DAEs, para registrar el número necesario de crisis para la definición de la zona epileptogénica.

Las drogas monitorizadas fueron carbamacepina (CBZ), fenobarbital (FB) y fenitoína (PHT). Los niveles séricos de DAE se clasificaron arbitrariamente en:

- **Terapéutico:** Incluye valores dentro del rango terapéutico para CBZ 4-12 mg/L, FB 15-35 mg/L, PHT 10-20 mg/L.
- **Terapéutico alto** (valores por encima del límite superior del rango terapéutico).
- **Mínimo:** Para Carbamazepina y PHT < 0.5 mg/L, FB < 1.1 mg/L.
- **Subterapéutico:** Incluye valores entre el mínimo y una décima inferior al valor mínimo del rango terapéutico CBZ 0.5-3.9 mg/L, PHT 0.5- 9.9 mg/L, FB 1.1- 14.9 mg/L.

Esquema de retirada de las DAE

El esquema que mencionamos se aplicó a los pacientes que presentaban una frecuencia de crisis reportada antes del ingreso ≤ 3 crisis parciales complejas mensuales. Así, hubo pacientes en los que no se necesitó disminuir su medicación habitual.

Las DAE se redujeron uniformemente para todos los pacientes que así lo necesitaron.

Disminuimos 100 mg de carbamacepina y 50 mg en el caso de fenobarbital y fenitoína diarios; si se producían crisis al cuarto día se mantenía esa medicación. Cuando ocurrían más de tres crisis parciales complejas (CPC) en 24 horas o dos crisis con generalización secundaria en una hora, los pacientes fueron tratados con diacepam IV (10 mg-2cc) y se mantuvo la medicación de ese día.

Los pacientes que no presentaron crisis en un periodo máximo de dos semanas posterior al retiro de las DAE en la Unidad de Telemetría Video-EEG se excluyeron del estudio.

El V-EEG se mantuvo hasta que se registró un número suficiente de crisis con características adecuadas de visualización y calidad del registro electroencefalográfico.

Se tabuló la fecha y el momento de aparición de cada CPC durante el periodo de monitoreo. Se determinó el día de ocurrencia de la primera y tercera crisis, así como los días requeridos para completar el monitoreo, expresado por el periodo desde el

inicio del monitoreo hasta el día en que se registra la última crisis.

Los resultados que presentamos en cuanto a los niveles sanguíneos en diferentes momentos del monitoreo se refieren sólo a los pacientes en los que se aplicó el esquema de reducción de DAEs.

RESULTADOS

De los 42 pacientes evaluados, incluimos en el estudio 33, 15 hombres y 18 mujeres. Excluimos 11 pacientes que no presentaron crisis durante el monitoreo (6) o presentaron crisis pseudoepilépticas (5).

Los pacientes contaban con una historia de crisis que oscilaba entre 2-30 años (media 19.9 ± 10.2 años) y fueron categorizados según el inicio ictal electrográfico en temporales 18 pacientes (51.45%), lateralizados, siete pacientes (20%) extratemporales, cuatro pacientes y no focalizado los cuatro restantes.

Al examinar el régimen de tratamiento al ingreso se evidenció que ocho pacientes recibían monoterapia, 18 tomaban dos drogas y el resto tres o más (Figura 1). La droga más usada fue la carbamacepina en 21/33 para 63.6%, cuatro en régimen de monoterapia, seguida por el valproato de magnesio en 10 pacientes (30.3%). La tabla 1 muestra la distribución de pacientes en régimen de mono y politerapia por drogas el día del ingreso en la Unidad de Telemetría.

Registramos un total de 656 crisis de las 977 producidas en los 33 pacientes para una eficiencia del monitoreo de 66.3%. En 20 pacientes sometidos al esquema de retiro de DAEs mencionado se registraron entre dos y 10 crisis.

El resto de los pacientes presentaba una frecuencia habitual de crisis mayor y no se sometieron al esquema de reducción; en siete de ellos se tabularon entre 10-20 crisis, en tanto en tres se registraron entre 20 y 40 eventos ictales. En cuatro pacientes registramos más de 50 crisis, en dos de ellos más de 100 y al analizar la localización evidenciada por

el EEG ictal encontramos que eran extratemporales y uno se catalogó como lateralizado.

El tiempo requerido para completar la sesión de monitoreo fue de 11.4 ± 4.7 . La figura 2 ilustra la distribución de la estadía en la Unidad de Telemetría.

En 54.7% de los pacientes se constató al menos una crisis secundariamente generalizada y en 26.1% crisis en salvas (tres o más crisis parciales complejas en 24 horas); ningún paciente evolucionó a estado epiléptico

La primera crisis de cada paciente ocurrió entre el 1o. y el 7o. día (media 2.3 ± 1.5 día). La figura 3 muestra la distribución de la ocurrencia de la primera crisis en la Unidad de Monitoreo Video-EEG.

La tercera crisis de cada paciente ocurrió con una media de 4.7 ± 2.7 días. La figura 4 muestra la distribución de la ocurrencia de la tercera crisis en la Unidad de Monitoreo V-EEG.

En la tabla 2 se muestran los resultados globales de los niveles de las DAEs al ingreso, después de la primera y de la tercera crisis.

Cuando ocurrió la primera crisis en la mayoría de los pacientes los niveles de las DAE se encontra-

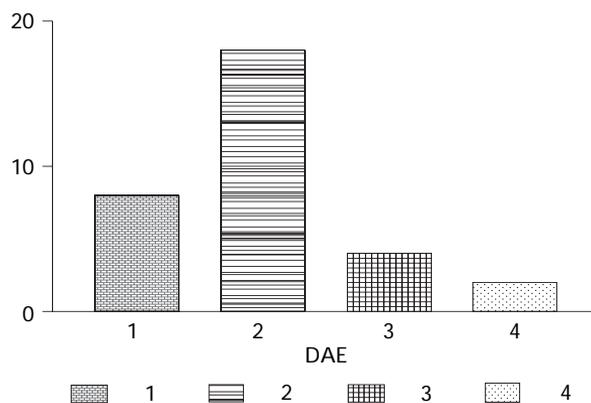


Figura 1. Número de medicamentos consumidos por los pacientes al ingreso en Unidad de Telemetría.

Tabla 1
Distribución de pacientes en régimen de mono y politerapia por drogas el día del ingreso en Unidad de Telemetría Video-EEG

	Núm. total de pacientes / %	Núm. de pacientes en monoterapia	Núm. de pacientes en politerapia
Carbamacepina	21/33 (63.6)	4	17
Valproato	10/33 (30.3)	1	9
Clonazepan	8	1	7
Clobazan	6	-	6
Fenobarbital	4	-	4
Fenitoina	3	2	1
Gabapentina	1	-	1

ban en rango terapéutico; lo mismo ocurre al evaluar los resultados después de la primera crisis, en tanto en la tercera crisis existe una tendencia a pasar a niveles subterapéuticos (Figura 5). Desgraciadamente la evaluación en las tres condiciones (ingreso, después de la primera y tercera crisis) se pudo obtener en sólo nueve de los 33 pacientes.

En el caso de los pacientes que tomaban CBZ 21/33 nótese en la tabla 3 que los cuatro que se

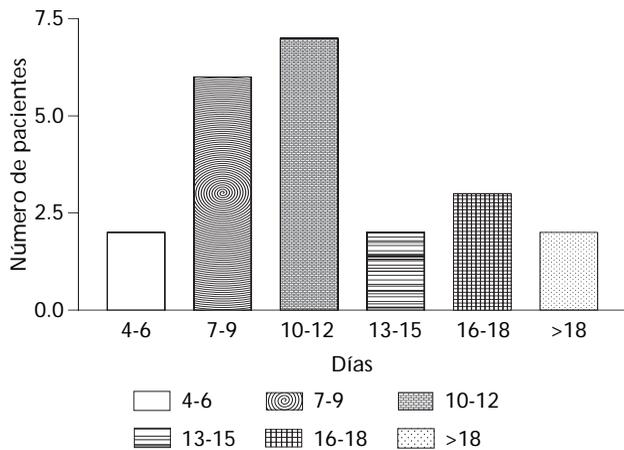


Figura 2. Distribución de los días de Monitoreo en la Unidad de Telemetría Video-EEG. El tiempo requerido para completar la sesión de monitoreo fue de 11.4 ± 4.7

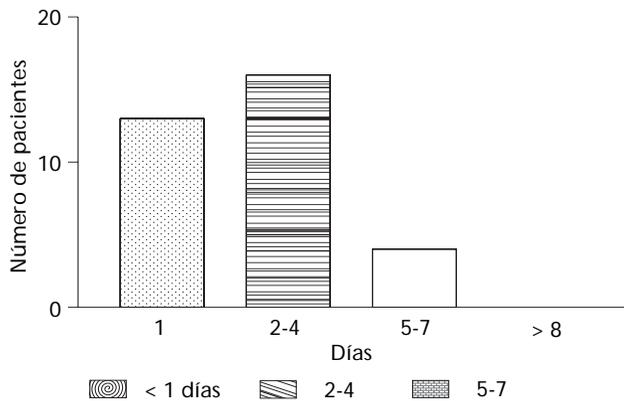


Figura 3. Distribución de la primera crisis de cada paciente en la Unidad de Monitoreo Video-EEG. La primera crisis de cada paciente ocurrió con una media de 2.3 ± 1.5 día.

encontraban en régimen de monoterapia tenían niveles terapéuticos, terapéuticos aumentados dos y dos al ingreso. De los 17 en politerapia (Tabla 4), 12 mostraban niveles séricos en rango terapéutico y tres terapéutico aumentado. Los cuatro pacientes que tomaban fenobarbital se encontraban en régimen de politerapia, dos con niveles terapéuticos aumentados, uno terapéutico y uno con nivel mínimo. En el caso de los tres pacientes que tomaban fenitoína, dos se mantenían en régimen de monoterapia y presentaban niveles sanguíneos terapéuticos de DAE.

Evaluamos los niveles sanguíneos de DAE después de la primera crisis de nueve pacientes que tomaban carbamazepina (CBZ), cinco en régimen de politerapia y cuatro en monoterapia; todos exhibían niveles categorizados en rango terapéutico en el momento de esta evaluación. Los dos pacientes que llevaban tratamiento con fenobarbital en régimen de politerapia presentaban niveles terapéuticos y terapéuticos aumentados uno y uno; sólo un paciente en monoterapia para fenitoína presentaba niveles mínimos (Tablas 3 y 4).

Después de la tercera crisis dispusimos de los niveles de DAEs en nueve pacientes: todos tomaban CBZ, cuatro en régimen de monoterapia y cinco en politerapia. En los primeros, dos exhibían niveles

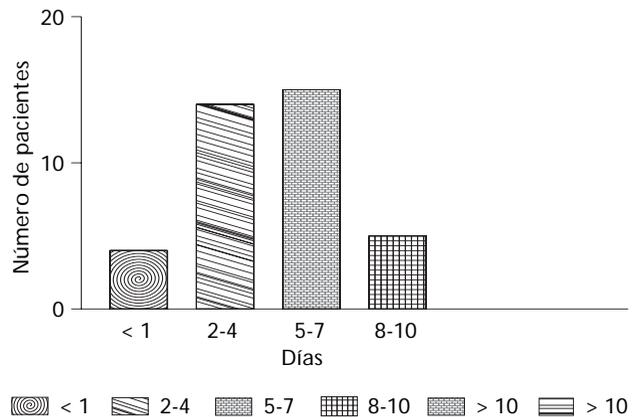


Figura 4. Distribución de la tercera crisis de cada paciente en la Unidad de Monitoreo Video-EEG. La tercera crisis de cada paciente ocurrió con una media de 4.7 ± 2.7 días.

Tabla 2
Resultados globales de los niveles de las DAEs al ingreso, después de la primera y de la tercera crisis

	Ingreso	1a. crisis	3a. crisis
Terapéutico aumentado	7	1	
Terapéutico	17	10	5
Subterapéutico	1		4
Mínimo	1	1	

en rango terapéutico y dos en subterapéutico. En el caso de los que se encontraban en régimen de politerapia, tres mostraron rango terapéutico y dos subterapéutico de los niveles sanguíneos de DAE.

De estos resultados se evidencia la tendencia al tránsito de niveles terapéuticos aumentados y terapéutico en el momento del ingreso en la Unidad de Monitoreo Video-EEG al subterapéutico después que ocurre la tercera crisis.

DISCUSIÓN

En este reporte incluimos pacientes con epilepsia parcial refractaria a tratamiento médico, los cua-

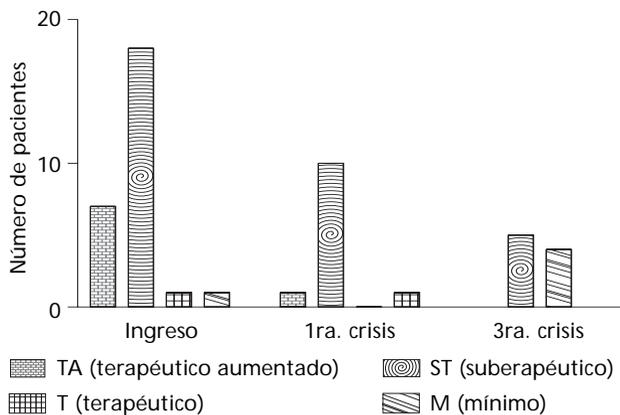


Figura 5. Categorización de los niveles de DAE en pacientes en Unidad de Telemetría Video-EEG.

les fueron categorizados según el inicio ictal utilizando video-EEG con electrodos extracraneales adicionales, en temporales 51.4%, lateralizados 20%, extratemporales 11.5% y no focalizado 8.5%.

En 42.4% de los pacientes resultaron suficientes entre cuatro y 10 crisis para localizar la zona epileptogénica. En cuatro categorizados según el inicio electrográfico ictal en extratemporales (frontales) y uno como lateralizado se registraron más de 50 crisis de las habituales durante la sesión de monitoreo.

Más de 50% de los pacientes presentaron al menos una crisis secundariamente generalizada, sucedieron crisis agrupadas en *cluster* fundamentalmente en pacientes categorizados como extratemporales (frontales), las cuales conforman el patrón crítico habitual de estos pacientes. En sólo tres pacientes con localización temporal se presentaron uno o dos *cluster* de crisis durante el monitoreo Video-EEG. En nuestro estudio ningún paciente evolucionó a estado epiléptico ni se produjo ninguna otra complicación relacionada con compromiso cardiorrespiratorio ictal o peri-ictal. Todo lo cual permite plantear que el esquema de retirada de DAE utilizado no modificó significativamente la semiología de las crisis, permitiendo localizar electrográficamente la zona de inicio ictal. Estos hallazgos difieren de los reportados por otros autores que han demostrado que el retiro agudo de DAE aumenta la incidencia de todos los tipos de crisis.⁶⁻¹¹

Tabla 3
Cambios en los niveles de DAEs en los pacientes que recibían monoterapia

Medicamentos	Niveles de DAE												
	Ingreso (Núm. Pac. %)				1ra. crisis (Núm. Pac. %)				3ra. crisis (Núm. Pac. %)				
	TA	T	ST	M	TA	T	ST	M	ND	TA	T	ST	M
Carbamacepina	2 (50)	2 (50)			4 (100)						2	2	
Fenobarbital													
Fenitoína		2 (100)								1 (100)			

TA: terapéutico aumentado, T: terapéutico, ST: subterapéutico, M: mínimo, ND: no disponible

Tabla 4
Cambios en los niveles de DAEs en los pacientes que recibían politerapia

Medicamentos	Niveles de DAE												
	Ingreso (Núm. Pac. %)				1ra. crisis (Núm. Pac. %)				3ra. crisis (Núm. Pac. %)				
	TA	T	ST	M	ND	TA	T	ST	M	TA	T	ST	M
Carbamacepina	3 (18.7)	12 (75)	1 (62.5)			5 (100)					3 (60)	2 (40)	
Fenobarbital	2 (50)	1 (25)			1 (25)	1 (50)	1 (50%)						
Fenitoína					1 (100)								

TA: terapéutico aumentado, T: terapéutico, ST: subterapéutico, M: mínimo, ND: no disponible.

La duración media del monitoreo en nuestro estudio fue de 11.4 ± 4.7 , y se requirió una media de 2.3 ± 1.5 día y 4.7 ± 2.7 días para registrar la primera y tercera crisis, respectivamente. Estos resultados no difieren significativamente de los reportados por otros autores. Todorov, en un estudio de 71 pacientes, plantea que requirieron 2.9-3.7 días para registrar una crisis y 4-5.5 días para la tercera, en tanto Swick y cols. mostraron que necesitaban 4.4 días y 7.4 para el registro de la 1a. y 3a. crisis, respectivamente.¹²⁻¹³ Rak y cols. reportaron en su estudio la necesidad de 5.5 días para localizar la zona de inicio ictal utilizando registros no invasivos en un régimen de retiro de DAEs combinado con privación de sueño.¹⁴ Más recientemente Der-Jen en 89 pacientes encuentra un requerimiento de 3.3 días para registrar la primera crisis parcial compleja en pacientes con ELT y 6.4 días para completar las sesiones de monitoreo.¹⁵

Al evaluar la evolución de los niveles de DAE al ingreso, después de la primera y tercera crisis es apreciable la tendencia al tránsito de niveles terapéuticos y terapéuticos aumentados el día del ingreso al nivel terapéutico después de la primera crisis y subterapéutico/terapéutico después de la tercera crisis. Examinando el comportamiento de los pacientes que recibían tratamiento con carbamacepina resulta más claro este planteamiento; no cabe duda que la relación droga/crisis resulta influida por el alto porcentaje de pacientes en régimen de politerapia, no obstante en el pequeño grupo conformado por cuatro pacientes en régimen de monoterapia para carbamacepina, se constata el mismo efecto. De los cuatro pacientes evaluados al ingreso, dos se encontraban en niveles terapéuticos aumentados y dos en niveles terapéuticos; al dosificar la droga después de la primera crisis todos se encontraban en rango terapéutico, en tanto ya después de la tercera, dos habían pasado al nivel subterapéutico. Resultados similares han reportado otros autores para la ocurrencia de la primera crisis parcial compleja en la Unidad de Monitoreo V-EEG definiendo que la primera CPC se asocia usualmente a niveles séricos subterapéuticos de drogas antiepilépticas.^{6,16}

Si consideramos que en la mayoría de los pacientes de nuestra muestra la tercera crisis ocurre alrededor de los días 5o. y 7o. y que la duración media del monitoreo es de 11.4 ± 4.7 días con un máximo en los días 7-12, podríamos sugerir que la ocurrencia de la tercera crisis representa el momento en la Unidad de Telemetría a partir del cual se suceden la mayoría de las crisis en la UM y es posible entonces completar el monitoreo y definir la zona epileptogénica. En estas circunstancias la do-

sificación de los niveles de DAE muestra una tendencia al tránsito de niveles terapéutico aumentados y terapéutico en el momento del ingreso en la Unidad de Monitoreo Video-EEG, pasando al terapéutico después de la primera crisis y al nivel subterapéutico después de la tercera. Estos hallazgos apoyan los planteamientos realizados por otros autores como Marks y cols., quienes reportaron que el incremento de la frecuencia de las crisis no ocurre en el periodo de decremento rápido de los niveles séricos de drogas antiepilépticas, sino en la fase de estabilización del nivel subterapéutico.⁷

CONCLUSIÓN

El esquema de retiro de medicación antiepiléptica utilizado en nuestro estudio permite provocar eventos ictales típicos y/o habituales, con un nivel de seguridad adecuado.

La ocurrencia de la tercera crisis representa el momento a partir del cual se suceden la mayoría de las crisis en la Unidad de Monitoreo y se asocia con el tránsito de los niveles séricos de DAEs del rango terapéutico al subterapéutico.

REFERENCIAS

1. Binnie CD, Mizrahi EM. The epilepsy monitoring unit. In: Engel Jr. J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven Press; 1997, p. 1011-19.
2. Gloor P. Commentary: approaches to localization of the epileptogenic lesion. In: Engel J, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1987, p. 97-100.
3. Malow B, Blaxton T, Stertz B. Carbamazepine withdrawal: effects of taper rate on seizure frequency. *Neurology* 1993; 43: 2280-4.
4. Sirven JI, Liporace JD, French. Seizures in temporal lobe epilepsy: I. reliability of scalp/sphenoidal ictal recording. *Neurology* 1997; 48: 1041-6.
5. Quesney LF. Extracranial EEG evaluation. In: Engel J, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1987, p. 129-66.
6. Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD. Ictal effects of anticonvulsant medication withdrawal in epileptic patients. *Epilepsia* 1981; 22: 297-307.
7. Marks DA, Katz A, Scheyer R, Spencer SS. Clinical and electrographic effects of acute anticonvulsant withdrawal in epileptic patients. *Neurology* 1991; 41: 508-12.
8. Marciani MG, Gotman J, Andermann F, Olivier A. Patterns of seizure activation after withdrawal of antiepileptic medication. *Neurology* 1985; 35: 1537-43.
9. Marciani MG, Gotman J. Effects of drug withdrawal on location of seizure onset. *Epilepsia* 1986; 27: 423-31.
10. Duncan JS, Shorvon SD, Trimble MR. Discontinuation of phenytoin, carbamazepine, and valproate in patients with active epilepsy. *Epilepsia* 1990; 31: 324-33.
11. So N, Gotman J. Changes in seizure activity following anticonvulsant drug withdrawal. *Neurology* 1990; 40: 407-13.

12. Todorov A, Lesser R, Uematsu S. Distribution in time of seizures during presurgical EEG monitoring. *Neurology* 1994; 44: 1060-4.
13. Swick CT, bouthillier A, Spencer SS. Seizure occurrence during long-term monitoring. *Epilepsia* 1996 1996; 37: 927-30.
- 14, Rak I. Adequacy of precertified 3-day length of stay for succesful video-EEG long-term monitoring. *Epilepsia* 1992; 33(Suppl. 3): 61.
15. Der-Jen Yen, Chien Chen, Yang-Hsin Shih, Yuh-Cherng Guo, Li Ting Liu, Hsiang-Yu Yu, et al. Antiepileptic drug withdrawal in patients with temporal lobe epilepsy undergoing presurgical Video-EEG Monitoring. *Epilepsia* 2001; 42(2): 251-5.
16. So EL, Fisch BJ. Drug withdrawal and other activating techniques. In: Engel Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven Press; 1997, p. 1021-7.

