

Universidad de Granada. Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría

*Respuesta al tratamiento farmacológico y
epilepsia resistente a fármacos en la infancia.
Estudio con la nueva definición de la Liga
Internacional Contra la Epilepsia.*

Tesis doctoral

María Isabel Rodríguez Lucenilla

Directores:

Dr. D. Julio Ramos Lizana

Dr. D. Antonio Muñoz Hoyos

Editorial: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autora: María Isabel Rodríguez Lucenilla

ISBN: 978-84-9125-104-0

URI: <http://hdl.handle.net/10481/40182>

Por no oírte más...

Agradecimientos

A mis padres, por ser un ejemplo de trabajo, sacrificio y esfuerzo.

A Julio Ramos, por su paciencia infinita, por hacer fácil lo difícil. Sin su ayuda hubiera sido imposible.

A Antonio Muñoz por su disponibilidad.

A Javier, Patricia y Gema por su apoyo incondicional

A todo el Servicio de Pediatría del Hospital Torrecardenas en el cual estoy orgullosa de haberme formado.

Índice

| | |
|--|-----------|
| Dirección y certificaciones | 17 |
| Compromiso de respeto de los derechos de autor | 19 |
| Listado de tablas | 21 |
| Listado de figuras | 23 |
| Abreviaturas | 25 |
| | |
| CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN | 27 |
| | |
| 1. Aspectos generales | 29 |
| 1.1 Definiciones y clasificaciones | 29 |
| 1.1.1 Crisis epiléptica (CE) | 30 |
| 1.1.2 Epilepsia | 38 |
| 1.1.3 Clasificación etiológica de las CE no provocadas y epilepsia | 38 |
| 1.1.4 Síndromes epilépticos | 42 |
| 1.2 Incidencia y prevalencia de la epilepsia | 46 |
| 1.3 Etiología de la epilepsia | 49 |
| 1.4 Diagnóstico y valoración de paciente con crisis epilépticas | 49 |
| 1.4.1 Electroencefalograma (EEG) | 51 |

| | |
|--|-----------|
| 1.4.2 Pruebas de neuroimagen | 53 |
| 1.4.3 Tipo de crisis y síndrome epiléptico | 54 |
| 1.5 Tratamiento de la epilepsia | 55 |
| 1.5.1 Inicio del tratamiento | 55 |
| 1.5.2 Elección del fármaco antiepiléptico | 58 |
| 1.5.3 Controles durante el tratamiento | 59 |
| 1.5.4 EEG | 62 |
| 1.5.5 Supresión del tratamiento | 62 |
| | |
| 2. Pronóstico de la epilepsia | 65 |
| 2.1 Pronóstico a corto plazo | 67 |
| 2.1.1 Curso inicial de la epilepsia en tratamiento | 67 |
| 2.2 Pronóstico a largo plazo | 70 |
| 2.2.1 Probabilidad de alcanzar una remisión prolongada con o sin tratamiento | 70 |
| 2.2.2 Recurrencia tras la supresión del tratamiento | 72 |
| 2.3 Factores pronósticos | 74 |
| 2.3.1 Valor pronóstico del diagnóstico de síndrome epiléptico | 74 |
| 2.3.2 Otros factores pronósticos | 77 |
| | |
| 3. Epilepsia resistente a fármacos | 82 |
| 3.1 Respuesta a sucesivos regímenes terapéuticos | 82 |
| 3.2 Definición de epilepsia resistente a fármacos | 88 |

| | |
|---|------------|
| 3.3 Incidencia de la epilepsia resistente a fármacos | 90 |
| 3.4 Factores predictores de refractariedad | 94 |
| 3.5 Características clínicas de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos | 98 |
| 3.6 Evolución temporal de la epilepsia resistente a fármacos | 102 |
| 3.6.1 Epilepsia resistente a fármacos tras un periodo previo de remisión | 102 |
| 3.6.2 Remisión después de haber cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos | 103 |
| 3.7 La nueva definición de la ILAE | 104 |
| 3.7.1 Introducción | 104 |
| 3.7.2 Marco de la definición | 106 |
| 3.7.3 Nivel 1: categorización del resultado de una intervención terapéutica | 107 |
| 3.7.4 Nivel 2: definición de epilepsia resistente a fármacos | 117 |
| 3.7.5 Epilepsia que responde a fármacos y fluctuación aparente en la respuesta a fármacos | 120 |
| 3.7.6 Aplicación de la definición en escenarios específicos | 122 |
| 3.7.7 Conclusión | 123 |
| 3.7.8 Glosario | 126 |
| | |
| CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS | 129 |
| | |
| 1. Justificación | 131 |

| | |
|---|------------|
| 2. Objetivos | 133 |
| CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODOS | 135 |
| 1. Diseño del trabajo | 137 |
| 2. Definiciones y criterios de clasificación | 137 |
| 3. Material | 149 |
| 3.1 Selección de la cohorte | 149 |
| 3.2 Criterios de inclusión | 149 |
| 3.3 Criterios de exclusión | 149 |
| 4. Métodos | 151 |
| 4.1 Método clínico | 151 |
| 4.1.1 Evaluación inicial | 151 |
| 4.1.2 Seguimiento | 152 |
| 4.1.3 Tratamiento | 152 |
| 4.2 Método analítico | 154 |
| 4.2.1 EEG | 154 |
| 4.3 Método estadístico | 155 |
| 4.3.1 Breve descripción de los métodos estadísticos empleados | 155 |

| | |
|---|-----|
| 4.3.2 Estrategia de análisis de datos y definición de las variables | 157 |
| A. Estudio detallado del curso y eficacia del primer régimen terapéutico | 157 |
| A.1.Determinación del intervalo más largo entre crisis antes del inicio del tratamiento | 157 |
| A.2.Determinación del resultado del primer régimen terapéutico | 157 |
| A.3.Estudio del curso del primer régimen terapéutico | 158 |
| B. Determinación de la eficacia del segundo y sucesivos regímenes terapéuticos | 159 |
| C. Determinación de la probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos | 159 |
| C.1 Proporción de pacientes que habían cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos en algún momento hasta el final del periodo de estudio | 160 |
| C.2 Probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en función del tiempo para el total de la muestra y para los pacientes tratados | 160 |
| C.2.1 Clasificación de la respuesta a fármacos de la epilepsia a los 2, 6 y 10 años | 160 |
| C.2.2 Curva de Kaplan-Meier de la probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en función del tiempo para el total de la muestra y para los pacientes tratados | 161 |
| D. Estudio descriptivo de las características clínicas de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos | 161 |
| E. Estudio de la evolución temporal de la epilepsia resistente a fármacos | 162 |
| E.1 Evolución previa al desarrollo de epilepsia resistente a fármacos | 162 |

| | |
|--|------------|
| E.2 Evolución posterior al desarrollo de epilepsia resistente a fármacos | 163 |
| 4.4 Análisis de los datos | 164 |
| 5. Aprobación del comité ético y consentimientos informados | 165 |
| CAPÍTULO IV: RESULTADOS | 171 |
| 1. Características generales de la muestra | 173 |
| 1.1 Selección de la muestra | 173 |
| 1.2 Seguimiento | 173 |
| 1.3 Edad | 174 |
| 1.4 Sexo | 175 |
| 1.5 Antecedentes personales y familiares | 175 |
| 1.6 Características clínicas de la primera CE | 175 |
| 1.7 Resultados del electroencefalograma en los primeros 6 meses de evolución | 176 |
| 1.8 Resultados de las pruebas de neuroimagen | 177 |
| 1.9 Etiología | 179 |
| 1.10 Tipo de CE en los primeros 6 meses de evolución | 181 |
| 1.11 Clasificación sindrómica en los primeros 6 meses de evolución | 182 |

| | |
|--|------------|
| 2. Estudio detallado del curso y eficacia del primer régimen terapéutico | 185 |
| 2.1 Número de pacientes tratados | 185 |
| 2.2 Fármacos empleados | 185 |
| 2.3 Determinación del intervalo más largo entre crisis antes del inicio del tratamiento | 186 |
| 2.4 Determinación del resultado del primer régimen terapéutico | 187 |
| 2.5 Estudio del curso del primer régimen terapéutico | 188 |
| 2.5.1 Diagrama de flujo con las recurrencias, cambios de medicación y resultado final del primer tratamiento | 188 |
| 2.5.2 Curva de Kaplan-Meier de la probabilidad acumulada de alcanzar el estado libre de crisis en función del tiempo | 189 |
| 2.5.3 Curva de Kaplan-Meier de la probabilidad de cambio del primer régimen terapéutico en función del tiempo | 189 |
| 3. Determinación del segundo y sucesivos regímenes terapéuticos | 192 |
| 4. Determinación de la probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos | 194 |
| 4.1 Proporción de pacientes que habían cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos en algún momento hasta el final de periodo de estudio | 194 |
| 4.2 Probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en función del tiempo para el total de la muestra y para los pacientes tratados | 195 |

| | |
|---|------------|
| 4.2.1 Clasificación de la respuesta a fármacos de la epilepsia a los 2, 6 y 10 años | 195 |
| 4.2.2 Curva de Kaplan-Meier de la probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en función del tiempo para el total de la muestra y para los pacientes tratados | 198 |
| 5. Estudio descriptivo de las características clínicas de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos | 201 |
| 6. Estudio de la evolución temporal de la epilepsia resistente a fármacos | 206 |
| 6.1 Evolución previa al desarrollo de epilepsia resistente a fármacos | 206 |
| 6.1.1 Tiempo requerido para cumplir los criterios de epilepsia refractaria | 206 |
| 6.1.2 Proporción de pacientes con un periodo libre de crisis antes de cumplir los criterios de epilepsia resistente a fármacos | 206 |
| 6.2 Evolución posterior al desarrollo de epilepsia resistente a fármacos | 207 |
| 6.2.1 Probabilidad de alcanzar un periodo libre de crisis tras haber cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos | 207 |
| 6.2.2 Probabilidad de alcanzar un periodo libre de crisis sin recurrencias posteriores tras haber cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos | 208 |
| 6.2.3 Duración del intervalo libre de crisis al final del periodo de estudio | 208 |
| 6.2.4 Proporción de pacientes sin tratamiento al final del periodo de estudio | 209 |

| | |
|--|------------|
| CAPÍTULO V: DISCUSIÓN | 211 |
| 1. Discusión | 213 |
| 2. Características y limitaciones del estudio | 216 |
| 3. Problemas detectados en la aplicación de la clasificación de la ILAE | 218 |
| 4. Estudio detallado del curso y eficacia del primer régimen terapéutico | 220 |
| 4.1 Determinación del intervalo más largo entre crisis antes del inicio del tratamiento | 220 |
| 4.2 Determinación del resultado del primer régimen terapéutico | 222 |
| 4.3 Estudio del curso del primer régimen terapéutico | 224 |
| 5. Determinación de la eficacia del segundo y sucesivos regímenes terapéuticos | 226 |
| 6. Determinación de la probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos | 231 |
| 6.1 Proporción de pacientes que habían cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos en algún momento hasta el final del periodo de estudio | 231 |

| | |
|--|------------|
| 6.2 Probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en función del tiempo | 233 |
| 7. Características clínicas de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos | 235 |
| 8. Estudio de la evolución temporal de la epilepsia resistente a fármacos | 240 |
| 8.1 Evolución previa al desarrollo de epilepsia resistente a fármacos | 240 |
| 8.2 Evolución posterior al desarrollo de epilepsia resistente a fármacos | 241 |
| CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES | 247 |
| BIBLIOGRAFÍA | 255 |

Dirección y certificaciones

D. JULIO RAMOS LIZANA. *Doctor en Medicina y Cirugía.*

CERTIFICA *que:* **D^a M^a ISABEL RODRÍGUEZ LUCENILLA,** *licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Pediatría, ha realizado bajo nuestra dirección su Trabajo de Investigación para la confección de su* **TESIS DOCTORAL sobre el tema: “RESPUESTA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS EN LA INFANCIA. ESTUDIO CON LA NUEVA DEFINICIÓN DE LA LIGA INTERNACIONAL CONTRA LA EPILEPSIA.”** *La que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme en su presentación para ser juzgada.*

Dr. Julio Ramos Lizana

En Granada,de 2015

D. ANTONIO MUÑOZ HOYOS. *Doctor en Medicina y Cirugía.
Catedrático de la Universidad de Granada.*

CERTIFICA *que:* **D^a M^a ISABEL RODRÍGUEZ LUCENILLA,** *licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Pediatría, ha realizado bajo nuestra dirección su Trabajo de Investigación para la confección de su* **TESIS DOCTORAL sobre el tema: “RESPUESTA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS EN LA INFANCIA. ESTUDIO CON LA NUEVA DEFINICIÓN DE LA LIGA INTERNACIONAL CONTRA LA EPILEPSIA.”** *La que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme en su presentación para ser juzgada.*

Dr. Antonio Muñoz Hoyos

En Granada,..... de 2015

Compromiso de respeto de los derechos de autor

La doctoranda **D^a M^a ISABEL RODRIGUEZ LUCENILLA** y los directores de la tesis **Dr. D. JULIO RAMOS LIZANA** y **Dr. D. ANTONIO MUÑOZ HOYOS**, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis, y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Directores de la tesis

Dr. D. Julio Ramos Lizana

Dr. D. Antonio Muñoz Hoyos

Doctoranda

Fdo: D^a M^a Isabel Rodríguez Lucenilla

Granada,de 2015

Listado de tablas

Tabla 1. *Clasificación internacional de las CE. Kyoto 1981*⁽¹⁾

Tabla 2. *Clasificación internacional de las CE. Berg 2010*⁽⁸⁾

Tabla 3. *Clasificación etiológica de las CE*⁽⁴⁾

Tabla 4. *Clasificación de las Epilepsias y Síndromes epilépticos*⁽³⁾

Tabla 5. *Clasificación de los Síndromes epilépticos. ILAE Comission on Classification and Terminology 2010*

Tabla 6. *Riesgo de recurrencia tras una o varias CE no tratadas en niños*

Tabla 7. *Pronóstico de la epilepsia a corto plazo. Estudios prospectivos en niños y adultos*

Tabla 8. *Pronóstico de la epilepsia en función del diagnóstico sindrómico*⁽⁸¹⁾

Tabla 9. *Criterios de refractariedad*

Tabla 10. *Factores predictores de refractariedad*

Tabla 11. *Categorización del resultado de una intervención terapéutica*

Tabla 12. *Datos requeridos para determinar si un ensayo terapéutico pudeser clasificado como “adecuado”*

Tabla 13. *Ejemplos de cómo aplicar la definición de “epilepsia resistente a fármacos” en diferentes escenarios clínicos*

Tabla 14. *Categorización del resultado del tratamiento para un determinado régimen terapéutico*

Tabla 15. *Distribución etaria de los pacientes*

Tabla 16. *Características del EEG durante los primeros 6 meses tras el diagnóstico*

Tabla 17. *Hallazgos de la neuroimagen*

Tabla 18. *Etiología específica de las crisis epilépticas sintomáticas remotas*

- Tabla 19. *Etiología del retraso mental*
- Tabla 20. *Etiología del trastorno motor*
- Tabla 21. *Tipo de crisis epilépticas en los primeros 6 meses de evolución*
- Tabla 22. *Clasificación por síndromes epilépticos del total de la muestra*
- Tabla 23. *Clasificación por síndromes epilépticos del total de pacientes tratados de la muestra*
- Tabla 24. *Clasificación por síndromes epilépticos del total de pacientes de la muestra no tratados*
- Tabla 25. *Fármacos empleados en el primer régimen antiepiléptico*
- Tabla 26. *Categorización del resultado del tratamiento con el primer régimen o esquema terapéutico*
- Tabla 27. *Categorización del resultado del tratamiento*
- Tabla 28. *Clasificación de la respuesta a fármacos de la epilepsia a los 2, 6 y 10 años desde el diagnóstico*
- Tabla 29. *Etiología específica de la epilepsia resistente a fármacos y hallazgos en la neuroimagen (n=88)*
- Tabla 30. *Características generales de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos (n=88)*
- Tabla 31. *Diagnóstico síndrómico de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos (n=88)*
- Tabla 32. *Frecuencia de las crisis epilépticas de los pacientes que cumplieron criterios de epilepsia resistente a fármacos (n=88)*
- Tabla 33. *Respuesta a los sucesivos regímenes terapéuticos en los estudios previos en comparación con nuestro estudio actual*
- Tabla 34. *Criterios de refractariedad*

Listado de figuras

Figura 1. *Espectro clínico de las crisis epilépticas*

Figura 2. *Distribución por sexo de los pacientes*

Figura 3. *Curso del primer régimen terapéutico*

Figura 4. *Probabilidad de alcanzar el estado “libre de crisis” con un primer régimen terapéutico en función del tiempo. Curva de Kaplan-Meier*

Figura 5. *Probabilidad de cambio del primer régimen terapéutico en función del tiempo. Curva de Kaplan-Meier*

Figura 6. *Probabilidad acumulada de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en función del tiempo para los pacientes tratados. Curva de Kaplan-Meier*

Figura 7. *Probabilidad acumulada de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en función del tiempo, sobre el total de la muestra. Curva Kaplan-Meier*

Figura 8. *Probabilidad de alcanzar un periodo libre de crisis sin recurrencias posteriores tras haber cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos. Curva Kaplan-Meier*

Abreviaturas

CE: crisis epiléptica

CEPA: crisis epiléptica provocada afebril

CF: crisis febril

CNN: convulsiones neonatales

CTCG: crisis tónico-clónica generalizada

CPSG: crisis parcial secundariamente generalizada

EEG: electroencefalograma

ILAE: Liga internacional contra la epilepsia

SNC: sistema nervioso central

RMN: resonancia magnética nuclear

TC: tomografía computerizada

TCE: traumatismo craneoencefálico

FAE: fármaco antiepiléptico

CAPÍTULO I:

INTRODUCCIÓN

1. ASPECTOS GENERALES

Antes de iniciar la exposición de este trabajo realizaremos un breve resumen sobre terminología, epidemiología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la epilepsia infantil que permitirá, por una parte, comprender el protocolo utilizado para el manejo de nuestros pacientes y, por otra, contextualizar los objetivos del estudio.

1.1 Definiciones y clasificaciones

En el momento de iniciar el seguimiento de esta cohorte la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) había publicado una clasificación de las crisis epilépticas (1981)⁽¹⁾ una clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos (1985 y 1989)^(2,3) y una Guía para Estudios Epidemiológicos sobre Epilepsia (1993)⁽⁴⁾.

Por otra parte, en el intervalo de tiempo que ha durado este estudio, la ILAE ha publicado un Glosario de Terminología Descriptiva para la Semiología Ictal (2001)⁽⁵⁾, una nueva propuesta de Esquema Diagnóstico para las Crisis Epilépticas y Epilepsia (2001)⁽⁶⁾, una propuesta de definición de los términos crisis epiléptica y epilepsia (2005)⁽⁷⁾, una nueva revisión de la terminología y conceptos para la organización de las crisis epilépticas y epilepsias⁽⁸⁾ y una actualización de la definición de crisis sintomáticas agudas para su uso en estudios epidemiológicos (2010)⁽⁹⁾. No obstante, algunas de

estas nuevas definiciones y clasificaciones han sido objeto de enconado debate.

Aunque las definiciones y clasificaciones empleadas en este estudio son las iniciales, es importante comentar las modificaciones posteriores para que los datos puedan ser también interpretados en el contexto de clasificaciones diferentes. En la medida de lo posible, en la exposición de los resultados de este trabajo intentaremos aportar los datos necesarios para que el lector interesado pueda reclasificar los datos según las últimas tendencias.

1.1.1 Crisis epiléptica (CE)

Manifestación clínica que, presumiblemente, es el resultado de una descarga anormal y excesiva de un grupo de neuronas cerebrales⁽⁴⁾.

Más recientemente se ha propuesto una definición similar: presencia de signos y síntomas transitorios debidos a una actividad neuronal anormal, excesiva o sincrónica en el cerebro⁽⁷⁾.

Convulsión

Contracción involuntaria de la musculatura corporal (tónica o clónica). Puede ser de mecanismo anóxico (p.ej convulsiones durante un síncope), epiléptico, tóxico, etc.

Es evidente, a la vista de estas definiciones, que no toda CE es una convulsión y que no todas las convulsiones son CE. Sin embargo, en la

práctica clínica es frecuente la utilización de ambos conceptos de forma indistinta.

Clasificación semiológica de las CE

La clasificación semiológica de las CE ha sido objeto de un intenso debate que ha continuado hasta el día de hoy.

En el momento de iniciar este estudio se encontraba vigente la clasificación de 1981⁽¹⁾. Según esta clasificación, las crisis se catalogan en función de criterios clínico-electroencefalográficos, es decir, se encuadran en uno u otro grupo dependiendo tanto de sus manifestaciones clínicas como electroencefalográficas, ictales e interictales.

La tabla 1 resume la clasificación internacional de las CE de 1981.

Tabla 1. Clasificación internacional de las CE. Kyoto 1981⁽¹⁾

| |
|---|
| I. CRISIS PARCIALES, FOCALES O LOCALES |
| A. CRISIS PARCIALES SIMPLES (sin alteración de la conciencia) |
| 1. Con signos motores |
| Focal motora sin marcha |
| Focal motora con marcha (Jacksoniana) |
| Versiva |
| Postural |
| Fonatoria (vocalización o impedimento del habla) |
| Gustatoria |
| Vertiginosa |
| 2. Con signos somatosensoriales o sensoriales especiales (alucinaciones simples, p.ej, hormigueos, luces...) |
| Somatosensorial |
| Visual |
| Auditiva |
| Olfatoria |
| 3. Con signos o síntomas autonómicos (sensación epigástrica, palidez, sudoración, rubor, piloerección, midriasis) |
| 4. Con síntomas psíquicos (alteración de las funciones cerebrales superiores) ♣. |
| Disfásica |
| Dismnésica (p.ej déjá vu) |
| Cognitiva (p.ej estado de ensueño) |
| Afectiva (miedo, enojo etc) |
| Ilusiones (p.ej macropsias) |
| Alucinaciones estructuradas (p.ej música, escenas) |
| B. CRISIS PARCIALES COMPLEJAS (con alteración de conciencia) |
| 1. Parcial simple, seguida por alteración de la conciencia |
| Con características de crisis parcial simple: (A1-A4) seguida de alteración de la conciencia |
| Con automatismos |
| 2. Alteración de la conciencia desde el comienzo |
| Con alteración de la conciencia solamente |
| Con automatismos |
| C. CRISIS PARCIALES QUE EVOLUCIONAN A CTCG (CTCG con comienzo parcial o focal) |
| 1. Crisis parcial simple (A) que evoluciona a una crisis generalizada |
| 2. Crisis parcial compleja (B) que evoluciona hacia una crisis generalizada |
| 3. Crisis parcial simple que evoluciona a crisis parcial compleja y posteriormente a crisis generalizada |
| II. CRISIS GENERALIZADAS (CONVULSIVAS Y NO CONVULSIVAS) ♠ |
| A. AUSENCIAS |
| 1. Crisis de ausencia |
| Con alteración de la conciencia únicamente |
| Con componentes clónicos leves |
| Con componente atónico |
| Con componente tónico |
| Con automatismos |
| Con componentes autonómicos |
| 2. Ausencias atípicas. Pueden tener: |
| Cambios en el tono, más pronunciados que en A1 |
| Comienzo y/o terminación no abruptos |
| B. CRISIS MIOCLÓNICAS |
| C. CRISIS CLÓNICAS |
| D. CRISIS TÓNICAS |
| E. CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS GENERALIZADAS |
| F. CRISIS ATÓNICAS (astáticas) |
| III: CRISIS INCLASIFICABLES |

♣ Raramente ocurren sin alteración de la conciencia y son mucho más comunes en las crisis parciales complejas. ♠ Pueden ocurrir combinaciones de tipos de crisis p.ej B y F o B y D ♠ de b a f aparencensolaso combinadas.

En 2001 la ILAE publicó un glosario de terminología descriptiva para la semiología ictal⁽⁵⁾ y una nueva clasificación de las crisis epilépticas, en la que ya no aparece la división entre crisis focales simples y complejas y se incluyen algunos tipos nuevos de crisis epilépticas: las ausencias mioclónicas y las mioclonías palpebrales con y sin ausencias⁽⁶⁾. No entraremos en más detalles sobre esta clasificación, ya que también ha sido reemplazada.

En efecto, finalmente, en 2010, la ILAE ha publicado una nueva clasificación de las crisis epilépticas⁽⁸⁾. Las crisis siguen clasificándose en generalizadas y focales, pero se efectúan los siguientes cambios sobre la clasificación de 1981:

- Las convulsiones neonatales ya no se consideran como una entidad separada, sino que se clasifican dentro del esquema propuesto.
- La subclasificación de las crisis de ausencia ha sido simplificada y modificada. Se reconocen las crisis de ausencias mioclónicas y las mioclonías palpebrales con ausencias.
- Se incluyen como tipo de crisis los espasmos, que no eran reconocidos en la clasificación de 1981. Se emplea el término “espasmos epilépticos” que abarca los espasmos infantiles. Dado que no hay una decisión firme sobre si los espasmos deben ser clasificados como focales, generalizados o ambos, se encuadran en un grupo propio.

- Para las crisis focales, la distinción entre crisis parciales simples y complejas ha sido eliminada. No obstante se reconoce la importancia que puede tener la alteración de la conciencia desde un punto de vista semiológico.
- Se reconocen como tipo de crisis las crisis mioclónico-atónicas, previamente denominadas mioclónico-astáticas.

La tabla 2 resume la clasificación internacional de las CE de 2010.

Tabla 2. Clasificación internacional de las CE. Berg 2010⁽⁸⁾.*

| |
|--|
| CRISIS FOCALES (antes parciales)♣ |
| SIN AFECTACIÓN DE LA CONCIENCIA |
| Con componentes motores o autonómicos |
| Con fenómenos subjetivos sensoriales o psíquicos únicamente |
| CON AFECTACIÓN DE LA CONCIENCIA |
| CON EVOLUCIÓN A UNA CRISIS BILATERAL CONVULSIVA (tónica, clónica o tónico-clónica) (antes crisis parciales secundariamente generalizadas) |
| CRISIS GENERALIZADAS♣ |
| TÓNICO-CLÓNICA |
| AUSENCIAS |
| Típicas |
| Atípicas |
| Con características especiales |
| -Ausencias mioclónicas |
| -Mioclonias palpebrales con ausencias |
| CRISIS MIOCLÓNICAS |
| Mioclónicas |
| Mioclónico-atónicas |
| Mioclónico tónicas |
| MIOCLONIAS PALPEBRALES (con o sin ausencias) |
| CRISIS CLÓNICAS |
| CRISIS TÓNICAS |
| CRISIS ATÓNICAS (astáticas) |
| DESCONOCIDO |
| ESPASMOS EPILÉPTICOS |
| <p>(♣) Se originan dentro de redes neuronales limitadas a un hemisferio. Pueden estar muy localizadas o más ampliamente distribuidas. Pueden originarse en estructuras subcorticales. Para cada tipo de crisis, el comienzo es consistente de una crisis a otra, con patrones preferentes de propagación que pueden involucrar el hemisferio contralateral. En algunos casos hay más de una red y más de un tipo de crisis, pero cada tipo individual de crisis se inicia consistentemente en un mismo lugar. (♣) Se originan en algún punto, y rápidamente involucran, redes neuronales distribuidas bilateralmente. Estas redes pueden incluir estructuras corticales y subcorticales. Aunque el inicio de las crisis individuales pueda parecer focal, la localización y lateralización no son consistentes de una crisis a otra. Pueden ser asimétricas.</p> <p style="text-align: center;">*ILAE Commission on Classification and Terminology 2010.</p> |

Clasificación etiológica de las crisis epilépticas

Desde un punto de vista etiológico, las CE pueden dividirse en dos grandes grupos:

CE provocadas: también denominadas *CE sintomáticas agudas u ocasionales*, son CE que ocurren en relación temporal íntima con un factor precipitante conocido, como un trastorno sistémico agudo (metabólico o tóxico) o una afección aguda del SNC. Este factor se asume como responsable de la CE, la cual no hubiera ocurrido si éste no hubiese estado presente. En estos casos, la CE es un síntoma de otra enfermedad aguda subyacente, que generalmente determina la morbilidad a corto y largo plazo en mayor medida que la propia CE. Esta categoría incluye las *convulsiones febriles*, el tipo más frecuente de CE provocada en la infancia, y las producidas por otras causas como traumatismos craneoencefálicos, accidentes cerebrovasculares agudos, infecciones del SNC, tóxicos y trastornos electrolíticos.

CE no provocadas: son CE que ocurren sinningún factor desencadenante próximo en el tiempo.

Estos conceptos comenzaron a ser conocidos a partir de los estudios epidemiológicos de Rochester, realizados por Hauser y cols^(10,11). En 1993 recibieron el refrendo de la ILAE con la publicación de las recomendaciones para los estudios epidemiológicos sobre epilepsia⁽⁴⁾.

En 2009 la ILAE ha publicado unas nuevas recomendaciones para la definición de CE sintomática aguda que no introducen modificaciones relevantes sobre la previa⁽⁹⁾.

La tabla 3 resume la clasificación etiológica de las crisis epilépticas.

Tabla 3. Clasificación etiológica de las CE⁽⁴⁾

| |
|---|
| 1. CE PROVOCADAS O SINTOMÁTICAS AGUDAS |
| <ul style="list-style-type: none">• TCE: CE en los primeros 7 días después de un TCE.• Accidente cerebrovascular: CE en los primeros 7 días después de un accidente cerebrovascular• Infección del SNC: CE en el curso de una infección activa del SNC• Tumor del SNC: CE como síntoma de debut de un tumor del SNC• Postcirugía intracraneal: CE en el postoperatorio inmediato de una intervención intracraneal.• Tóxicas: CE durante el tiempo de exposición a drogas (p.ej cocaína.), fármacos (p.ej. aminofilina), tóxicos ambientales (CO, plomo, organofosfatos) o alcohol.• Deprivación: CE en asociación con deprivación de alcohol o drogas (p.ej barbitúricos, benzodiazepinas)• Metabólicas: CE relacionadas con trastornos sistémicos, p.ej. trastornos electrolíticos, hipoglucemia, uremia, anoxia cerebral y eclampsia.• Fiebre: CE que ocurren con fiebre en ausencia de una infección del SNC (convulsiones febriles).• Múltiples causas: CE ocurridas por concomitancia de varias situaciones.• Indefinidos: CE que ocurren en el contexto de cualquier otra situación no definida |
| 2. CE NO PROVOCADAS |
| 2.1. SINTOMÁTICAS O SINTOMÁTICAS REMOTAS |
| 2.1.1. Debidas a condiciones “estáticas” |
| <ul style="list-style-type: none">• TCE: CE que ocurren más de 7 días después de un TCE y que cumplen ≥ 1 de los siguientes criterios:<ul style="list-style-type: none">○ Traumatismo craneal abierto incluyendo cirugía cerebral.○ Traumatismo craneal cerrado con hematoma intracraneal, contusión hemorrágica o déficit neurológico focal.○ Fractura deprimida o pérdida de conciencia o amnesia postraumática de más de 30 minutos de duración.• Accidente cerebrovascular: CE más de una semana después de un accidente cerebrovascular• Infección o infestación del SNC: CE como secuela de una infección del SNC o infestación parasitaria, incluyendo las del periodo pre y perinatal• Factores de riesgo pre-perinatales:<ul style="list-style-type: none">○ Malformaciones del desarrollo cerebral.○ Encefalopatía neonatal severa con déficit motor.○ Retraso mental y/o trastorno motor en personas sin etiología definida.• Relacionadas con alcohol: CE en personas con historia de abuso crónico del alcohol, sin evidencia de deprivación aguda ni de intoxicación y sin criterios para otra CE o epilepsia sintomática remota.• Estados postencefalopática: CE en personas con historia de encefalopatía tóxica o metabólica.• Más de una de las anteriores.• Otras: CE en situaciones estáticas no indicadas en la lista pero claramente asociadas con > riesgo de epilepsia. |
| 2.1.2. Debidas a condiciones “progresivas” |
| <ul style="list-style-type: none">• Trastornos neurológicos progresivos: neoplasias, infecciones, enfermedades autoinmunes, EIM*, enfermedades neurológicas degenerativas. |
| 2.2 IDIOPÁTICAS |
| 2.3 CRIPTOGÉNICAS |

* EIM: errores innatos del metabolismo

1.1.2 Epilepsia

Clásicamente se considera que la epilepsia es la afección caracterizada por la recurrencia (dos o más) de crisis epilépticas no provocadas^(4,12). En caso de aparición de un único episodio, se habla de CE aislada o única.

Varias crisis ocurridas en un período de 24 horas se consideran una única crisis (CE múltiple).

Recientemente la ILAE ha propuesto una nueva definición de epilepsia: trastorno caracterizado por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas y por sus consecuencias neurobiológicas cognitivas, psicológicas y sociales⁽⁷⁾. Esta definición no requiere la recurrencia de las CE ni tampoco que las CE sean no provocadas. Esta definición no es operacional porque no se define lo que se considera una “predisposición duradera para generar CE” y por tanto no es adecuada para su empleo en estudios epidemiológicos.

1.1.3 Clasificación etiológica de las CE no provocadas y epilepsia

Al igual que otros conceptos que venimos revisando, esta clasificación ha sufrido diversas modificaciones a lo largo del tiempo. Cuatro publicaciones de la ILAE se han ocupado de este tema.

Clasificación de 1989⁽³⁾

La Clasificación Internacional de Epilepsia y Síndromes Epilépticos de 1989 establece dos divisiones. La primera separa la epilepsia con crisis generalizadas de la epilepsia con crisis focales o parciales. La segunda separa la epilepsia según su etiología en los siguientes grupos:

Epilepsias y síndromes epilépticos *idiopáticos*: no hay una causa subyacente más que una posible predisposición hereditaria. Se definen por un inicio relacionado con la edad, sus características clínicas y electroencefalográficas y una supuesta etiología genética.

Epilepsias y síndromes epilépticos *sintomáticos*: se consideran consecuencia de un trastorno del sistema nervioso central conocido o sospechado.

Epilepsias y síndromes epilépticos *criptogénicos*: el término criptogénico se refiere a un trastorno cuya causa es desconocida. Se presume que las epilepsias criptogénicas son sintomáticas, pero su etiología es desconocida.

Propuesta de 2001⁽⁶⁾

La propuesta de clasificación de 2001 establece los tres grupos siguientes, similares a los de la clasificación de 1989:

Sintomáticas: son el resultado de una o más lesiones cerebrales estructurales identificables (p.ej.: malformación cerebral, lesión hipóxico-isquémica, TCE).

Idiopáticas: CE sin lesión cerebral estructural subyacente ni otros signos o síntomas neurológicos. Se presume que son genéticas y habitualmente edad-dependientes.

Probablemente sintomáticas: Se cree que son sintomáticas pero no se ha podido identificar ninguna etiología. Correspondería a las criptogénicas de la clasificación de 1989.

Clasificación de 2010⁽⁸⁾

En la revisión de terminología y conceptos de la ILAE de 2010 se recomienda el uso de los términos genético, estructural/metabólico y causa desconocida, para clasificar la epilepsia en relación a su etiología:

Genética: la epilepsia es el resultado directo de un defecto genético en el cual las crisis epilépticas son el síntoma central del trastorno, vgr. síndrome de Dravet causado por mutaciones en el gen SCN1A o epilepsia-ausencia infantil en la que se ha comprobado ligamiento a determinados locus o genes.

Estructural/metabólica: existe otro trastorno o enfermedad que se ha demostrado que se asocia con un aumento sustancial del riesgo de desarrollar epilepsia. Este trastorno puede también ser genético (p.ej. malformación del

desarrollo cortical) pero hay una enfermedad diferente interpuesta entre el defecto genético y la epilepsia (el defecto genético causa la malformación del desarrollo cortical y ésta origina la epilepsia).

Causa desconocida: la naturaleza de la causa subyacente se desconoce todavía, podría ser genética o consecuencia de un trastorno estructural/metabólico desconocido.

Las definiciones de las Recomendaciones para Estudios Epidemiológicos sobre Epilepsia de la ILAE son las siguientes y aparecen resumidas en la tabla 3⁽⁴⁾.

Crisis sintomáticas remotas: ocurren en relación con una enfermedad previa que incrementa sustancialmente el riesgo de sufrir CE, tal como infección del SNC, traumatismo cerebral, enfermedad cerebrovascular o encefalopatía estática de origen pre o perinatal. Incluye los casos con retraso psicomotor o parálisis cerebral debidos principalmente a lesiones por encefalopatía hipóxico-isquémica, prematuridad y malformaciones cerebrales. Se especifica que los pacientes con discapacidad intelectual y/o trastorno motor sin etiología definida deben ser incluidos en este grupo. Es importante resaltar que puede haber discusión acerca de si estos últimos casos podrían ser clasificados en el grupo de sintomáticos o de causa estructural de las otras clasificaciones.

Crisis idiopáticas: son crisis con particulares características clínicas y electroencefalográficas y una etiología presumiblemente genética.

Crisis criptogénicas: son crisis no provocadas en las cuales no se ha identificado ningún factor asociado con un aumento del riesgo de sufrir crisis

epilépticas. Este grupo incluye a los pacientes que no cumplen los criterios para las categorías idiopática o sintomática.

1.1.4 Síndromes epilépticos.

La clasificación de la ILAE de 1989 define los síndromes epilépticos como un “grupo de signos y síntomas que habitualmente se presentan conjuntamente”. Se describe cierto número de síndromes epilépticos y se ha elaborado una *clasificación internacional de las epilepsias y síndromes epilépticos*^(2,3) que aporta mayor información en cuanto al pronóstico y tratamiento que la simple clasificación de las CE. Así, la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales es un tipo de epilepsia que desaparece con la edad y que, en muchos casos, no precisa tratamiento; mientras que la epilepsia mioclónica juvenil responde bien al tratamiento antiepiléptico pero éste debe mantenerse durante años, ya que las recurrencias al suspender la medicación son muy frecuentes. Información de este tipo no pueden obtenerse de la simple clasificación del tipo de CE que padece el paciente.

En esta clasificación los síndromes epilépticos se dividen en generalizados y parciales (o relacionados con la localización) y cada uno de ellos, a su vez, en idiopáticos, criptogénicos o sintomáticos.

La tabla 4 muestra la clasificación de los síndromes epilépticos propuesta por la ILAE en 1989⁽³⁾.

Tabla 4. Clasificación de las Epilepsias y Síndromes epilépticos⁽³⁾

| |
|---|
| 1. E. y S.E. RELACIONADOS CON LA LOCALIZACION (FOCALES, LOCALES, PARCIALES) |
| 1.1. IDIOPÁTICOS (Con comienzo relacionado con la edad) <ul style="list-style-type: none">E. benigna de la infancia con puntas centrotemporalesE. infantil con paroxismos occipitalesE. primaria de la lectura |
| 1.2. SINTOMÁTICOS <ul style="list-style-type: none">E. parcial continua crónica progresiva de la infanciaSíndromes caracterizados por crisis con modos específicos de precipitación |
| 1.3. CRIPTOGÉNICAS |
| 2. EPILÉPSIAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS GENERALIZADOS |
| 2.1. IDIOPÁTICOS (con comienzo relacionado con la edad) <ul style="list-style-type: none">Convulsiones neonatales familiares benignasConvulsiones neonatales idiopáticas benignasEpilepsia mioclónica benigna de la lactanciaEpilepsia ausencia infantil (picnolesia)Epilepsia ausencia juvenilEpilepsia mioclónica juvenil (petit mal impulsivo)Gran mal del despertarOtras epilepsias generalizadas idiopáticas no definidasEpilepsias con crisis precipitadas por modos específicos de activación |
| 2.2. CRIPTOGENICAS Y/O SINTOMÁTICAS <ul style="list-style-type: none">Síndrome de WestSíndrome de Lennox-GastautEpilepsia mioclónico-astáticaEpilepsia con ausencias mioclónicas |
| 2.3. SINTOMÁTICAS |
| 2.3.1. ETIOLOGIA NO ESPECIFICA <ul style="list-style-type: none">Encefalopatía mioclónica precozEncefalopatía epiléptica de la lactancia precoz con burst-suppressionOtras no definidas |
| 2.3.2. SÍNDROMES ESPECIFICOS <ul style="list-style-type: none">MalformacionesErrores innatos del metabolismo |
| 3. E. Y S.E INDETERMINADOS (FOCALES Y/O GENERALIZADAS) |
| 3.1. CON CRISIS FOCALES Y GENERALIZADAS <ul style="list-style-type: none">Convulsiones neonatalesEpilepsia mioclónica severa del lactanteEpilepsia con punta onda continua durante el sueño lentoAfasia epiléptica adquirida (Sind de Landau-Kleffner)Otras no definidas |
| 3.2. SIN CRISIS INEQUIVOCAMENTE CLASIFICABLES COMO FOCALES O GENERALIZADAS |
| 4. SÍNDROMES ESPECIALES |
| 4.1 SINDROMES RELACIONADOS CON LA SITUACION <ul style="list-style-type: none">Convulsiones febrilesCrisis aisladas o Status epiléptico aisladoCrisis que ocurren sólo cuando hay una determinada situación metabólica o tóxica |

En la nueva clasificación de la ILAE de 2010⁽⁸⁾ se abandona la dicotomía focal/generalizado en la clasificación de los síndromes epilépticos y se elabora un listado de éstos donde se incluyen algunos síndromes nuevos. Aparecen además dos conceptos novedosos:

Síndromes electroclínicos: se definen como: “entidades clínicas que se identifican por un conjunto de características electroclínicas”.

Constelaciones: además de los síndromes electroclínicos, con fuertes componentes genéticos y del desarrollo, hay varias entidades que no se consideran síndromes en el mismo sentido, pero que se diferencian clínicamente en base a lesiones específicas u otras causas.

La tabla 5 muestra la nueva clasificación de los síndromes epilépticos según la nueva clasificación de la ILAE publicada en 2010.

Tabla 5. Clasificación de los Síndromes epiléptico.ILAE Comission on Classification and Terminology 2010⁽⁸⁾

| SÍNDROMES ELECTROCLÍNICOS CLASIFICADOS POR LA EDAD DE INICIO |
|---|
| PERIODO NEONATAL |
| Epilepsia neonatal familiar benigna |
| Encefalopatía mioclónica precoz |
| Síndrome de Ohtahara |
| LACTANCIA |
| Epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias |
| Síndrome de West |
| Epilepsia mioclónica de la infancia |
| Epilepsia infantil benigna |
| Epilepsia infantil benigna familiar |
| Síndrome de Dravet |
| Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos |
| INFANCIA |
| Convulsiones febriles plus |
| Síndrome de panayiotopoulos |
| Epilepsia con crisis mioclónico-atónicas (antes mioclónico-astáticas) |
| Epilepsia benigna de la infancia con puntas centro-temporales |
| Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante |
| Epilepsia occipital benigna infantil de comienzo tardío (tipo Gastaut) |
| Epilepsia con ausencias mioclónicas |
| Síndrome de Lennox-Gastaut |
| Encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño lento |
| Síndrome de Landau-Kleffner |
| Epilepsia ausencia infantil |
| ADOLESCENCIA-EDAD ADULTA |
| Epilepsia ausencia juvenil |
| Epilepsia mioclónica juvenil |
| Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas únicamente |
| Epilepsias mioclónicas progresivas |
| Epilepsia autosómico dominante con rasgos auditivos |
| Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal |
| RELACIÓN CON LA EDAD MENOS ESPECÍFICA |
| Epilepsia familiar focal con focos variables |
| Epilepsias reflejas |
| CONSTELACIONES |
| Epilepsia del lóbulo temporal medial con esclerosis hipocampal |
| Síndrome de Rasmussen |
| Crisis gelásticas con hamartoma hipofisario |
| Epilepsia hemiconvulsión-hemiplejía |

Las epilepsias que no encajan en alguna de estas categorías diagnósticas pueden ser distinguidas primero en base a la presencia o ausencia de un trastorno estructural o metabólico conocido y después en base al modo primario de comienzo de la crisis (generalizado o focal).

El síndrome epiléptico más frecuente en la infancia es la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales, que supone el 13-25% de los casos en pacientes menores de 15 años⁽¹³⁻¹⁷⁾ y el 24% de los casos en niños en edad escolar⁽¹⁸⁾. Las epilepsias ausencias (infantil y juvenil) suponen el 10-15% de los casos en la infancia^(19,13,20). La epilepsia mioclónica juvenil podría suponer el 5% de los casos⁽²¹⁾, el síndrome de West el 2% y el síndrome de Lennox Gastaut el 1-2%⁽²¹⁾.

La realidad es que, a pesar de la innegable utilidad de la clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos, varios estudios epidemiológicos en la población general^(13,16,17,20,22) indican que muchos pacientes quedan en categorías poco definidas, sin un diagnóstico sindrómico concreto. El pronóstico de estos pacientes es incierto. En nuestra propia experiencia, sólo el 38% de los pacientes con una o más CE se encuadran en síndromes bien definidos^(16,17).

1.2 Incidencia y prevalencia de la epilepsia

Las *crisis epilépticas*, más frecuentes en niños que en la población adulta, constituyen uno de los problemas neurológicos más prevalentes en la infancia. Entre un 4 y un 10% de niños y adolescentes han sufrido alguna vez CE⁽²¹⁾.

La incidencia de las *convulsiones febriles* varía notablemente en las diferentes zonas del globo. En Europa y Estados Unidos, las convulsiones febriles ocurren en un 2-4% de los niños. Alrededor del

30% de los niños presentará nuevas convulsiones febriles y un 3-6% desarrollarán más tarde una epilepsia⁽²¹⁾.

Otras *CE provocadas* ocurren en el 0,5-1% de los niños y adolescentes, muchas de ellas en el periodo neonatal. Los niños con *CE provocadas* afrontan también un mayor riesgo de desarrollar una epilepsia que depende de la enfermedad o del trastorno responsable de las *CE*⁽²¹⁾.

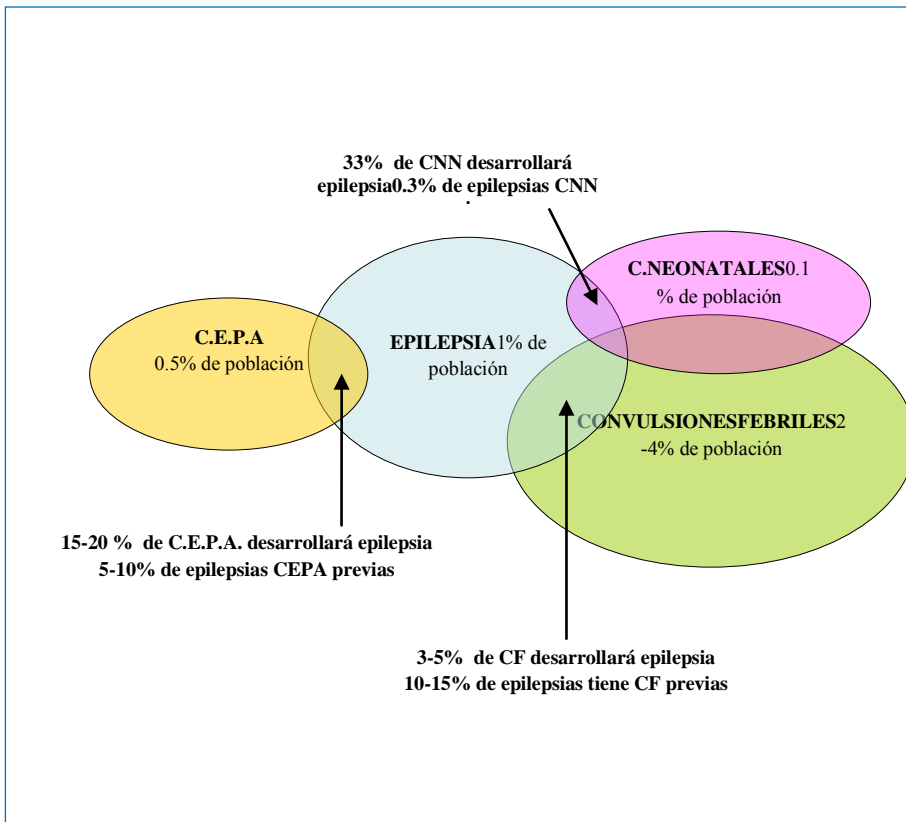
La incidencia de *convulsiones neonatales* se sitúa entre 1-5/1000 nacimientos.

Entre el 0,5-1% de los niños ha sufrido *CE no provocadas aisladas* (sin recurrencia)^(19,21,23).

Se estima que la *prevalencia de epilepsia infantil* se sitúa alrededor del 0,5% de niños en edad escolar^(24,23), mientras que su *incidencia* es de 50-100/100.000/año, con una incidencia acumulativa a los 20 años de edad del 1% de la población. La incidencia de la epilepsia es máxima en el primer año de vida y posteriormente desciende de manera progresiva^(21,23).

Como ya se habrá advertido, los diferentes tipos de *CE* están interrelacionados, y dos o más tipos de *CE* pueden ocurrir en la misma persona con mayor frecuencia de lo esperable por el azar. La figura 1, modificada de Hauser⁽²⁵⁾ pretende esquematizar esta cuestión.

Figura 1. Espectro clínico de las crisis epilépticas



CEPA: crisis epilépticas provocadas afebriles. CF: convulsiones febriles. CNN: convulsiones neonatales.

1.3 Etiología de la epilepsia

Según los estudios epidemiológicos disponibles en la actualidad, alrededor del 30% de las CE en la infancia son de etiología sintomática, el resto son criptogénicas o idiopáticas^(11,18,19,25-27).

Sin embargo las causas de la epilepsia varían significativamente en función de la edad⁽²⁵⁾. Es de destacar que en los pacientes menores de 15 años la mayoría de las epilepsias sintomáticas son secundarias a causas congénitas (o déficits neurológicos presentes al nacimiento), es decir, parálisis cerebral o retraso mental. Los TCE y las infecciones del SNC son responsables de un pequeño número de casos, y las neoplasias, los accidentes cerebrovasculares y las enfermedades degenerativas del SNC son causas raras de epilepsia en la edad infantil.

1.4 Diagnóstico y valoración del paciente con crisis epilépticas

La valoración del paciente que ha sufrido una posible CE debe realizarse de forma sistematizada.

El primer paso es el diagnóstico diferencial con otros trastornos paroxísticos no epilépticos. Los más frecuentes son los espasmos del sollozo en la edad preescolar y los síncope en los niños en edad escolar y adolescentes.

El segundo paso es distinguir entre CE provocadas y no provocadas. Si no es posible identificar ningún factor desencadenante inmediato como fiebre, enfermedades neurológicas agudas (principalmente meningitis, encefalitis y traumatismos craneoencefálicos) o alteraciones metabólicas o electrolíticas, se asume que el paciente ha sufrido una CE no provocada.

Para descartar CE producidas por hipoglucemia, hiponatremia, hipocalcemia o hipomagnesemia se recomienda determinar la glucosa y electrolitos en pacientes con signos o síntomas sugestivos (vómitos, diarrea, deshidratación, disminución persistente del nivel de conciencia). En los demás casos es raro encontrar estas alteraciones y la analítica puede considerarse opcional. Se debe solicitar un screening toxicológico únicamente cuando haya motivos para sospechar exposición a drogas⁽²⁸⁻³⁰⁾.

En el niño con fiebre y una CE el riesgo de meningitis bacteriana es del 0,6-7%. En la mayoría, si no en todos los casos está presente algún otro signo de meningitis. La punción lumbar está indicada siempre que existan signos o síntomas sugestivos de infección del SNC (rigidez de nuca, signos meníngeos, somnolencia, vómitos, fontanela abombada, petequias, aspecto séptico). Debe tenerse en cuenta que la probabilidad de una infección del SNC es mayor en los niños menores de 12 meses y en aquellos con crisis prolongadas, focales o múltiples o con un estado postcrítico prolongado (Glasgow < 15 una hora después de la crisis). En los pacientes afebriles está indicada únicamente si hay disminución

prolongada e inexplicable del nivel de conciencia o signos meníngeos (siempre después de hacer una TC)⁽²⁸⁻³⁰⁾.

En pacientes que no se recuperan por completo en unas horas, con persistencia de la disminución del nivel de conciencia (Glasgow <15 durante más de 1h), alteraciones focales en la exploración o parálisis de Todd (postcrítica) prolongada está indicado realizar una prueba de neuroimagen urgente. Para este propósito es suficiente con una TC craneal.

Una vez se ha llegado al diagnóstico de CE no provocada, los siguientes pasos son la realización de un EEG y una prueba de neuroimagen en los casos en que esté indicada y, apoyándose en el conjunto de datos aportados, efectuar el diagnóstico del tipo de CE y de síndrome epiléptico.

1.4.1 EEG

El EEG es uno de los pilares del diagnóstico de las CE. Es fundamental en la clasificación de las CE y los síndromes epilépticos, puede ayudar a decidir la necesidad de otras exploraciones complementarias y es de utilidad para establecer el riesgo de recurrencia tras una primera CE^(28,29,31).

Es importante hacer notar que hasta un 5 % de la población general presenta anomalías epileptiformes en el EEG (puntas y ondas agudas) y entre un 10-30 % presenta alteraciones inespecíficas^(18,29).

El primer EEG se encuentra alterado en un 30-60% de los pacientes epilépticos. La repetición de registros, incluyendo un registro de sueño, aumenta progresivamente la probabilidad de encontrar algún EEG patológico hasta llegar a un 80%. Un 15% de los pacientes nunca muestran alteraciones en el EEG⁽³¹⁻³⁵⁾.

En consecuencia, el primer EEG tiene una sensibilidad de tan sólo el 26-56% y una especificidad del 78-98% para el diagnóstico de CE⁽²⁹⁾.

Los *procedimientos de activación* empleados durante la realización del EEG permiten aumentar el rendimiento de la prueba induciendo o incrementando los paroxismos epileptógenos. Los más usados son la hiperventilación, la privación de sueño y la estimulación luminosa intermitente. En particular, el sueño, tanto fisiológico como inducido, es un activador que aumenta considerablemente las probabilidades de detectar alteraciones, dependiendo del tipo de epilepsia⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Por tanto, *el diagnóstico* de CE es eminentemente *clínico*, el EEG juega únicamente un papel complementario. En presencia de una clínica muy sugestiva, un EEG con alteraciones epileptiformes lo apoya, pero un EEG negativo no lo descarta.

Aunque hay cierta discusión al respecto, la mayoría de autores consideran indicada la realización de un EEG en todos los niños con una primera CE no provocada o epilepsia de inicio reciente^(28,29,31).

1.4.2 Pruebas de neuroimagen

Estudios previos al inicio de este trabajo mostraban que podían encontrarse lesiones tratables en la TC craneal sólo en un 0-3% de los niños con crisis epilépticas⁽³⁹⁻⁴²⁾ y que la probabilidad de hallar anomalías en esta prueba de neuroimagen aumentaba de forma significativa en presencia de crisis parciales, signos de focalidad en la exploración neurológica o un EEG con anomalías focales (foco de ondas delta)⁽⁴²⁾. Por lo tanto, muchos autores defendían la realización de una TC craneal únicamente en los casos con presencia de crisis parciales (excepto en la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales), anomalías en el examen neurológico, un foco de ondas lentas en el EEG, con síndrome de West o con epilepsias refractarias.

Estudios posteriores muestran que la neuroimagen detecta alteraciones relevantes para establecer la etiología en un 5-11 % de los niños y alteraciones que modifican la conducta terapéutica en tan sólo un 0-1%^(28,43,44).

Tal como sugerían los estudios iniciales, la probabilidad de encontrar alteraciones en las pruebas de neuroimagen es mayor en los niños con una exploración neurológica anormal, crisis parciales o un EEG anormal (especialmente en caso de enlentecimiento focal). No obstante, en algunos niños sin ninguno de estos factores de riesgo también pueden encontrarse alteraciones. En cambio la probabilidad de encontrar alguna alteración relevante en la epilepsia ausencia infantil, la epilepsia ausencia juvenil,

la epilepsia mioclónica juvenil y la epilepsia parcial benigna de la infancia con puntas centrotemporales es prácticamente nula^(43,44).

La RMN es indiscutiblemente más sensible que la TC para la detección de alteraciones relacionadas con la epilepsia: malformaciones cerebrales, trastornos de la migración y tumores, así como para el estudio de la epilepsia del lóbulo temporal, por lo cual se considera el procedimiento de elección^(28,29).

En consecuencia, en la actualidad se considera indicado realizar una prueba de neuroimagen, preferiblemente una RMN cerebral, en todos los casos excepto en las epilepsias generalizadas idiopáticas (epilepsia ausencia infantil, epilepsia ausencia juvenil y epilepsia mioclónica juvenil) y en la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales^(30,31,45).

En el transcurso de este estudio nuestro protocolo se ha ido adaptando a estas recomendaciones y en los últimos años se ha realizado una RMN cerebral en todos los casos excepto en las epilepsias generalizadas idiopáticas (epilepsia ausencia infantil, epilepsia ausencia juvenil y epilepsia mioclónica juvenil) y en la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales.

1.4.3 Tipo de crisis y síndrome epiléptico

Una vez llevado a cabo el diagnóstico de CE no provocada y realizados el EEG y, en caso necesario, la prueba de neuroimagen, estaremos en situación de establecer con mayor exactitud tanto el tipo de CE como el diagnóstico de síndrome epiléptico.

1.5 Tratamiento de la epilepsia

1.5.1 Inicio del tratamiento

Ante un niño con una primera CE o epilepsia de inicio reciente (dos o más CE) los riesgos y beneficios de iniciar el tratamiento deben discutirse con los padres para tomar una decisión consensuada. Los aspectos básicos a tener en cuenta son los siguientes:

Grado de seguridad en el diagnóstico: las dudas en el diagnóstico de CE son frecuentes y a menudo se cometen errores, por tanto no debe iniciarse un tratamiento antiepiléptico sin tener una razonable certeza del diagnóstico.

Capacidad del tratamiento para alterar la historia natural de la enfermedad: en la actualidad hay evidencias suficientes como para asegurar que la demora en el inicio del tratamiento hasta la segunda CE o incluso hasta que han ocurrido varias crisis si el diagnóstico no es seguro, no implicará un peor pronóstico para el paciente. Dos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la demora en el inicio del tratamiento antiepiléptico no disminuye la probabilidad de alcanzar una remisión a largo plazo^(46,47).

Riesgo de recurrencia de las CE: en la tabla 6 se muestra un esquema simplificado para informar a los padres sobre el riesgo de recurrencia en diversas situaciones, obtenido de los principales estudios de cohortes prospectivos en niños. El riesgo es elevado en los niños con una primera CE sintomática remota y en aquellos con más de una CE, situaciones en las cuales se considerará el inicio del tratamiento antiepiléptico⁽⁴⁷⁻⁵⁴⁾.

Tabla 6. Riesgo de recurrencia tras una o varias CE no tratadas en niños

| <i>Situación</i> | <i>Probabilidad de recurrencia a los 2 años</i> |
|---|---|
| Una única CE | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Idiopática o criptogénica | |
| - EEG normal | Bajo riesgo |
| - EEG anormal | Riesgo medio |
| <ul style="list-style-type: none"> • Sintomática remota con EEG normal o anormal | Riesgo elevado |
| Más de una CE* | Riesgo elevado |
| Bajo riesgo: 20-40%. Riesgo medio: 50-60%. Riesgo elevado: >60% | |

(*) Varias CE en un intervalo de 24h se consideran una única CE (CE múltiple)

Eficacia de la medicación para prevenir las recurrencias: el tratamiento con fármacos antiepilépticos no garantiza la supresión de las CE. En los pacientes tratados tras una primera CE el riesgo de recurrencia es del 25% en promedio. En los pacientes sin factores de riesgo de recurrencia (crisis “no sintomáticas” y EEG normal) el tratamiento tiene una escasa eficacia^(47,55).

Riesgos derivados de la recurrencia de las crisis: son en general pequeños. Incluyen problemas sociales y psicológicos, riesgo de lesión física durante la crisis y riesgo de recurrencia en forma de estado epiléptico y sus consecuencias.

Efectos adversos de la medicación: en la infancia son especialmente preocupantes los efectos cognitivos y sobre el comportamiento⁽⁵⁶⁾. Un 20-30% de pacientes de un gran estudio aleatorizado realizado para comparar la efectividad de varios fármacos antiepilépticos de uso común (SANAD)⁽⁵⁷⁾ tuvieron que suspender la medicación por efectos adversos inaceptables^(47,58,59). No obstante, en la práctica clínica diaria estas cifras parecen bastante más bajas: efectos adversos lo suficientemente graves como para precisar la retirada de la medicación ocurren en al menos un 5% de los casos y como mínimo otro 5% tienen efectos adversos tolerables.

Síndrome epiléptico: en los niños con epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales y crisis bien toleradas puede evitarse el tratamiento. Por extensión, algunos autores aconsejan la abstención terapéutica en la epilepsia occipital benigna nocturna tipo Panayiotopoulos, pero todavía no existen estudios que avalen esta práctica.

Frecuencia de las CE: en los casos con CE muy espaciadas en el tiempo (más de un año) es razonable no iniciar el tratamiento.

Estado epiléptico: el riesgo de que un niño con una primera CE en forma de estado epiléptico sufra un nuevo estado epiléptico es del 20-30%. Está claro que el riesgo es elevado en los pacientes con crisis sintomáticas remotas pero no en aquellos con crisis no sintomáticas.

1.5.2 Elección del fármaco antiepiléptico

En términos generales, debe escogerse el fármaco con mayor eficacia en el tipo concreto de epilepsia o síndrome epiléptico del paciente. Sin embargo la especificidad de las drogas antiepilépticas para un determinado tipo de CE no es muy alta y con frecuencia varios antiepilépticos tienen una eficacia similar, prefiriéndose entonces aquel con menor toxicidad.

Durante años, los fármacos preferidos como antiepilépticos de primera línea han sido el ácido valproico y la carbamazepina.

En las epilepsias generalizadas, el fármaco de primera elección ha sido el ácido valproico. En los pacientes con ausencias típicas y crisis mioclónicas también son eficaces la etosuximida y las benzodiazepinas, sin embargo no deben emplearse la carbamazepina ni la fenitoína, que podrían exacerbar este tipo de crisis.

En general, el fármaco de primera elección en las epilepsias parciales ha sido la carbamazepina y el de segunda elección el ácido valproico. Todos los demás antiepilépticos clásicos pueden ser de utilidad a excepción de la etosuximida.

En los últimos 20 años han aparecido en el mercado un número apreciable de nuevos fármacos antiepilépticos. Sin embargo, el ácido valproico se ha mantenido como el tratamiento de elección de las epilepsias generalizadas. En cambio, varios ensayos clínicos sugieren que la lamotrigina y la oxcarbazepina son igual de eficaces en el tratamiento de las epilepsias

parciales pero mejor toleradas que la carbamazepina, por lo que estos fármacos han comenzado a utilizarse como tratamiento de primera línea en este tipo de epilepsias^(29,31,58-60).

1.5.3 Controles durante el tratamiento

Cambios o adición de FAEs

En un 5% de los casos es preciso suspender el FAE empleado en primer lugar por efectos adversos intolerables.

Si con el primer FAE bien tolerado no se consigue el control de las crisis a las dosis habituales, debe aumentarse progresivamente la dosis de este FAE hasta la dosis máxima recomendada o tolerada.

Si no se consigue el control con el primer FAE a la dosis máxima puede optarse por una de las dos siguientes actitudes (no se ha demostrado cuál es mejor):

- Retirada progresiva del primer FAE con introducción de un segundo FAE en monoterapia.
- Asociar un segundo FAE en politerapia. Si la combinación resulta eficaz debe hacerse un intento de retirada del primer FAE para comprobar si lo que ha sido eficaz es la asociación o el segundo FAE.

Si el segundo FAE fracasa se utilizarán secuencialmente otros FAEs, intentando no emplear simultáneamente más de dos FAE o a lo sumo tres.

Cuando se emplean FAEs en politerapia es aconsejable evitar en lo posible dosis elevadas de cada uno de ellos. Hay pocos estudios sobre la eficacia y tolerabilidad de las asociaciones de FAEs, por lo que las recomendaciones se basan principalmente en consideraciones teóricas.

Niveles de medicación

Tradicionalmente se ha empleado la determinación de niveles de medicación para ajustar la dosis inicial de un fármaco antiepiléptico y monitorizar el tratamiento.

Debe tenerse en cuenta que el *rango terapéutico* es un concepto estadístico y, por tanto, existen amplias variaciones individuales. Se ha observado que con cierta frecuencia los pacientes pueden ser controlados con niveles de medicación por debajo del rango terapéutico. Por tanto, no es necesario modificar la dosis en un paciente bien controlado y sin efectos secundarios por el hecho de que los niveles no se encuentren en el rango habitualmente recomendado⁽⁶¹⁾.

El momento de la toma de la muestra para la determinación de niveles plasmáticos es importante cuando se trata de fármacos de vida media corta. En general, cuando se sospechan efectos tóxicos es mejor tomar una muestra en el pico de concentración, mientras que cuando el tratamiento es ineficaz se prefiere la toma de la muestra en el valle de concentración. De modo

rutinario, la práctica habitual es tomar la muestra antes de la primera dosis del día.

No obstante, en la actualidad la utilidad de la determinación de niveles de medicación es controvertida. En una revisión sistemática se encontraron dos ensayos clínicos aleatorizados, uno con cegamiento y otro sin él, que concluía que la determinación rutinaria de niveles de FAEs clásicos para ajustar la dosis inicial o monitorizar el tratamiento, no mejora el control de las crisis ni la incidencia de efectos adversos⁽²⁹⁾.

Estos hallazgos no son sorprendentes si tenemos en cuenta que los nuevos FAES son habitualmente manejados sin determinación de niveles.

Una excepción a esta regla puede ser el ajuste inicial de la dosis de fenitoína, dada la gran variabilidad interindividual de su metabolismo.

En nuestra unidad estamos de acuerdo con este punto de vista y, si bien inicialmente utilizábamos la determinación de niveles con estos fines, hemos ido abandonando progresivamente esta práctica.

En general, las indicaciones admitidas actualmente para la determinación de niveles de FAEs son:

- Sospecha de incumplimiento terapéutico.
- Sospecha de toxicidad.
- Facilitar el manejo de las interacciones farmacológicas.

1.5.4 EEG

Si el primer EEG ha sido normal se suele aconsejar realizar un EEG de sueño (o al menos con privación de sueño). Si éste también es normal se deben solicitar nuevos registros estándar hasta un total de cuatro (después de un cuarto EEG es poco frecuente encontrar alteraciones). Si persisten las dudas diagnósticas puede recurrirse al registro prolongado video-EEG⁽³⁰⁾.

Las alteraciones en el EEG tienen una relación inconstante con la evolución clínica de la epilepsia. Es típico el ejemplo de la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales, en la cual las alteraciones electroencefalográficas pueden persistir bastante tiempo después de la remisión de las crisis. No tiene sentido solicitar EEGs rutinarios de control con la excepción de los espasmos infantiles y la epilepsia ausencia.

1.5.5 Supresión del tratamiento

La decisión de suspender la medicación debe consensuarse entre el médico y la familia del niño teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

Capacidad de la supresión para alterar el curso natural de la enfermedad: en la actualidad hay pruebas de que la supresión de la medicación antiepiléptica no modifica el pronóstico a largo plazo de la epilepsia⁽⁶²⁾.

Riesgo de recurrencia tras la retirada de la medicación: en niños libres de crisis durante dos o más años el riesgo es del 20-30%^(63,64). Al valorar este riesgo es importante tener en cuenta que la continuación del tratamiento antiepiléptico no garantiza la ausencia de recurrencias^(65,66).

Factores pronósticos del riesgo de recurrencia: el principal factor pronóstico es la etiología de las crisis. El riesgo de recurrencia es del 17-26% en las crisis idiopáticas/criptogénicas y del 41-42% en las crisis sintomáticas remotas. Otros posibles factores de riesgo, cuya relevancia no ha sido definitivamente establecida, son el inicio de la epilepsia en la adolescencia y un EEG anormal. Además, no se dispone de estimaciones aceptables del riesgo de recurrencia en función de la etiología combinada con estos otros factores de riesgo. En consecuencia, ni la etiología sintomática, ni la edad, ni un EEG anormal son en sí mismas contraindicaciones para suspender el tratamiento^(30,63,64).

La duración del tratamiento antiepiléptico es todavía motivo de cierta controversia. Una revisión sistemática acerca del riesgo de recurrencia en niños libres de crisis durante un tiempo menor o mayor de dos años concluyó que el riesgo de recurrencia aumenta en los pacientes con un periodo de remisión menor de dos años. El NNT fue de 10, lo cual quiere decir que es necesario tratar 10 pacientes durante dos o más años para evitar una recurrencia⁽⁶⁷⁾. Sin embargo, en pacientes libres de crisis durante más de dos años no se ha demostrado claramente que la prolongación del tratamiento consiga una disminución significativa del riesgo de recurrencia^(65,66,68).

En líneas generales, se recomienda suspender el tratamiento cuando el paciente alcanza un periodo libre de CE de entre 2 y 4 años^(34,69). Una excepción a esta regla es la epilepsia mioclónica juvenil, en la que debido a su elevada frecuencia de recurrencias, se aconseja mantener el tratamiento durante años.

Se desconoce la duración óptima del periodo de supresión de la medicación. Algunos estudios sugieren un riesgo de recurrencia ligeramente más elevado cuando se emplean retiradas más rápidas pero esto no se ha demostrado de modo concluyente. Son razonables periodos de retirada de entre 4 semanas y 6 meses^(30,63-66,68).

2. PRONÓSTICO DE LA EPILEPSIA

El pronóstico de la epilepsia es un capítulo extenso que incluye varios aspectos como la mortalidad, los handicaps asociados y la probabilidad de recurrencia y remisión de las CE. No obstante, este trabajo se ocupará únicamente de este último punto.

A finales del siglo XIX Gowers escribió que *“el cese espontáneo de la enfermedad (epilepsia) es un acontecimiento demasiado raro como para ser razonablemente anticipado”*⁽⁷⁰⁾. Ya en los años 60 del pasado siglo, Rodin⁽⁷¹⁾ se hacía eco de este sentimiento en su monografía sobre el pronóstico de la epilepsia, en la cual revisaba la literatura disponible y concluía, que en el mejor de los casos, únicamente un tercio de los pacientes epilépticos alcanzaban una remisión con la medicación.

Sin embargo los estudios epidemiológicos más recientes han demostrado que el 70-90% de los pacientes alcanzan remisiones de al menos dos años^(72,73,74,75,76), y que la idea original del mal pronóstico de la epilepsia tuvo su origen en las *deficiencias metodológicas* de los primeros estudios. Es particularmente importante el hecho de que éstos tenían un diseño retrospectivo y fueron realizados en centros de referencia. En los estudios retrospectivos existe mayor probabilidad de seleccionar a los pacientes en los que la enfermedad continúa activa y, por tanto, se mantienen en contacto con el sistema sanitario. Por otra parte, en los centros terciarios de referencia se concentran los pacientes con manifestaciones atípicas o inusualmente graves

de la enfermedad, que en absoluto son representativos de la población general.

El *tratamiento antiepiléptico* modifica indudablemente el curso natural de la epilepsia. En primer lugar, el riesgo de recurrencia de las CE disminuye apreciablemente cuando se inicia la administración de un fármaco antiepiléptico^(55,77). En segundo lugar, se ha demostrado que el riesgo de que un paciente en remisión presente nuevas CE es mayor si se suspende el tratamiento que si se continúa con él⁽⁶⁵⁾. Por lo tanto, parece conveniente estudiar por separado el pronóstico a corto plazo o curso inicial de la epilepsia en tratamiento, del pronóstico a más largo plazo, cuando ya se ha intentado suspender la medicación en los pacientes que han entrado en remisión. No obstante estos dos aspectos no se han diferenciado con claridad en muchos estudios y en ocasiones resulta difícil decidir cuál de los dos se está investigando en realidad.

De este modo, el estudio del *pronóstico a corto plazo* incluiría el estudio del curso inicial de la epilepsia en tratamiento, es decir, la probabilidad de que se presenten nuevas CE y la respuesta al tratamiento o probabilidad de que el paciente alcance una remisión lo suficientemente prolongada como para plantear la supresión del mismo. Por otra parte, el estudio del *pronóstico a largo plazo* incluiría la probabilidad de alcanzar una remisión prolongada con o sin tratamiento y la probabilidad de recurrencia después de la supresión de éste.

Antes de iniciar una exposición más detallada de los puntos anteriores, es necesario definir brevemente alguno de los conceptos que vamos a manejar:

- **Remisión inicial:** se considera que un paciente ha alcanzado una remisión inicial de x años, cuando ha permanecido x años libre de CE, haya sufrido o no recurrencias posteriormente.
- **Remisión terminal:** un paciente ha alcanzado una remisión terminal de x años, si ha permanecido x años libre de CE sin recurrencias hasta el final del período de estudio.

2.1 Pronóstico a corto plazo

2.1.1 Curso inicial de la epilepsia en tratamiento

Los estudios realizados sobre la probabilidad de entrar en remisión después de iniciar el tratamiento se han dirigido principalmente a investigar la eficacia de los diferentes fármacos antiepilépticos. Sin embargo se ha dedicado poco esfuerzo a determinar la eficacia global del tratamiento antiepiléptico en muestras representativas de la población general.

En una cohorte hospitalaria de 106 adultos con dos o más CE no provocadas parciales o tónico-clónicas generalizadas, seguida prospectivamente, con control de niveles de medicación⁽⁷²⁾, el 35% de los pacientes alcanzaron una remisión inicial de 2 años a los 2 años del inicio del tratamiento, el 57% a los 3 años, el 73% a los 4 años, el 79% a los 5 años y el 82% a los 8 años. Un 18% de los pacientes no lograron un periodo libre de CE igual o superior a dos años.

En otro estudio de cohortes prospectivo⁽⁷³⁾ en el que se incluyeron 228 pacientes mayores de 2 años en tratamiento por CE de todo tipo (18% tras una única CE) en 14 hospitales y clínicas universitarias, la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años fue del 60% a los 2 años, 75% a los 3 años y 92% a los 5 años.

De particular interés son los resultados de dos grandes estudios de cohortes prospectivos multicéntricos poblacionales en los que se incluyeron niños y adultos con todo tipo de crisis. En el primero de ellos, con 792 pacientes, se encontró que el 33% de los casos alcanzaron una remisión inicial de 2 años a los 2 años del inicio del tratamiento, el 60% a los 3 años, el 72% a los 4 años, el 78% a los 5 años, el 82% a los 6 años, el 85% a los 7 años, el 88% a los 8 años y el 91% a los 9 años^(75,78). En el segundo, con 1425 pacientes, la probabilidad de alcanzar una remisión de 2 años fue aproximadamente del 90% a los 5 años y del 94% a los 8 años⁽⁴⁷⁾.

En lo que se refiere específicamente a población infantil, se han realizado otros cuatro estudios de cohortes prospectivos incluyendo todo tipo de crisis. Se trata de muestras hospitalarias razonablemente representativas de la población general.

En el primer estudio, con una muestra de 466 niños menores de 16 años⁽⁷⁹⁾, se encontró una probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años del 57% a los 2 años.

En el segundo estudio, con una muestra de 106 niños menores de 14 años, se encontró una probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años del 55%, 77%, 86% y 96% a los 2, 3, 4 y 5 años⁽⁸⁰⁾.

En el tercer estudio, con una serie de 613 niños menores de 15 años, la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años fue del 7%, 50%, 66%, 73%, 81% y 84% a los 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años⁽⁸¹⁾.

En el cuarto estudio, con una muestra de 343 pacientes menores de 14 años la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años fue del 81% y del 90% a los 5 y 10 años respectivamente⁽⁶⁴⁾.

La tabla 7 pretende resumir y esquematizar los resultados anteriores.

Tabla 7. Pronóstico de la epilepsia a corto plazo. Estudios prospectivos en niños y adultos

| | REMISIÓN INICIAL DE 2 AÑOS (%) | | | | | | | |
|--|--------------------------------|--------|--------|-----------|--------|--------|-----------|--------|
| | 2 años | 3 años | 4 años | 5 años | 6 años | 7 años | 8 años | 9 años |
| <i>Elwes 84</i> ⁽⁷²⁾ | 35 | 57 | 73 | 79 | - | - | 82 | - |
| <i>Collaborative group 92</i> ⁽⁷³⁾ | 60 | 75 | | 92 | - | - | - | - |
| <i>Cockerell 95</i> ⁽⁷⁵⁾ , <i>97</i> ⁽⁷⁸⁾ | 33 | 60 | 72 | 78 | 82 | 85 | 88 | 91 |
| <i>Marson 05</i> ⁽⁴⁷⁾ | - | - | - | 90 | - | - | 94 | - |
| <i>Arts 99</i> ⁽⁷⁹⁾ | 57 | - | - | - | - | - | - | - |
| <i>Ramos Lizana 01</i> ⁽⁸⁰⁾ | 55 | 77 | 86 | 96 | - | - | - | - |
| <i>Berg 01a</i> ⁽⁸¹⁾ | 7 | 50 | 66 | 73 | 81 | 84 | - | - |

En resumen, la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años es del 79-90% a los 5 años y del 82-94% a los 8 años en estudios que incluyen niños y adultos y del 70-96% a los 5 años en estudios que incluyen únicamente niños.

2.2 Pronóstico a largo plazo

2.2.1 Probabilidad de alcanzar una remisión prolongada con o sin tratamiento

A nuestro juicio, los parámetros que mejor reflejan el pronóstico a largo plazo de la epilepsia son la *remisión terminal* (ausencia de recurrencias hasta el final del periodo de estudio) y la *remisión sin tratamiento*.

Un gran estudio poblacional retrospectivo, con una muestra de 457 pacientes de todas las edades y todo tipo de crisis⁽⁸²⁾, encontró una probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 5 años del 61% y 70% a los 10 y 20 años y una probabilidad de alcanzar una remisión terminal sin tratamiento de 5 años del 30% y 50% a los 10 y 20 años.

En lo referente específicamente a niños se dispone de varios estudios de interés. En uno de ellos⁽⁷⁴⁾ se incluyeron retrospectivamente 504 niños menores de 16 años con dos o más crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas referidos a un laboratorio de EEG que posteriormente fueron seguidos de forma prospectiva durante 3 años. Al final del periodo de estudio (con un seguimiento medio de 7 años), el 56% de los pacientes estaba libre de CE y sin medicación.

Otro estudio prospectivo realizado con una muestra hospitalaria de 90 niños menores de 14 años⁽⁸³⁾ encontró una probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 3 años del 50 y 68% a los 5 y 7 años y una probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 3 años sin tratamiento del 53 y 61% a los 5 y 7 años.

Un tercer estudio prospectivo con 453 niños menores de 16 años⁽⁸⁴⁾ encontró que a los 5 años el 64% de los pacientes había alcanzado una remisión terminal de dos años y el 64% estaba sin tratamiento.

Un estudio prospectivo poblacional con 144 pacientes menores de 16 años seguidos durante una media de 37 años⁽⁸⁵⁾ encontró que al final del periodo de estudio el 67% de los pacientes había alcanzado una remisión terminal de 5 años y el 58% una remisión terminal de 5 años y estaba sin tratamiento.

En un estudio prospectivo realizado con una muestra hospitalaria de 343 niños menores de 14 años, con un periodo medio de seguimiento de 76 meses⁽⁶⁴⁾ se alcanzó el “control de las crisis”, definido como un intervalo de 2 años libre de crisis sin recurrencias posteriores, excepto aquellas relacionadas con la retirada de la medicación, en el 70 y 86% de los casos a los 5 y 10 años respectivamente. Al final del periodo de estudio el 82% de los pacientes que habían conseguido el “control de las crisis” se encontraban sin tratamiento.

En un reciente estudio prospectivo realizado con niños de entre 1 mes y 16 años⁽⁸⁶⁾ con una cohorte hospitalaria de 413 pacientes seguidos durante un tiempo medio de 15 años, el 71% de la cohorte alcanzó una remisión terminal de 5 años. Al final del periodo de estudio el 62% de los pacientes habían suspendido el tratamiento.

En un estudio prospectivo con una cohorte poblacional de 102 pacientes⁽⁸⁷⁾ menores de 16 años y un seguimiento medio de 40 años, el 76% de los pacientes alcanzaron una remisión terminal de 1 año. De los pacientes que alcanzaron una remisión terminal de un año el 81% se encontraba sin tratamiento al final del periodo de estudio.

Por tanto, podemos concluir que, a largo plazo, un 50-60% de los niños con epilepsia alcanza remisiones prolongadas sin tratamiento antiepiléptico.

2.2.2 Recurrencia tras la supresión del tratamiento

El riesgo de recurrencia después de la supresión del tratamiento antiepiléptico es un factor investigado en un número considerable de estudios.

Un metaanálisis de estudios realizados en niños y adultos, muchos de ellos con deficiencias metodológicas, encontró un riesgo de recurrencia tras la supresión del tratamiento del 29% a los dos años (IC 95%: 24% a 34%)⁽⁸⁸⁾.

El gran ensayo clínico aleatorizado multicéntrico del Medical Research Council, llevado a cabo con 1013 niños y adultos que habían permanecido sin crisis epilépticas durante al menos 2 años, mostró que el riesgo de recurrencia a los 2 años fue del 22% en los pacientes que continuaron con el tratamiento en comparación con el 41% en los que lo suspendieron⁽⁶⁵⁾.

En población exclusivamente infantil, se han publicado varios estudios que muestran un riesgo de recurrencia tras la supresión de la medicación que oscila entre 16 y 40%^(63,68,89-99). No obstante, la mayoría de ellos tienen deficiencias metodológicas: diseño

retrospectivo^(89,91,98,99), ausencia de información sobre el número de pacientes perdidos en el seguimiento^(63,68,92,94-96), inclusión de pacientes con convulsiones febriles^(91,93), inclusión de casos con una única CE no provocada⁽⁹⁵⁾ criterios restringidos para el diagnóstico de epilepsia⁽⁹²⁾, exclusión de los pacientes con un EEG anormal^(90,99), exclusión de determinados síndromes epilépticos^(92,96) y características muestrales muy diferentes de lo que cabría esperar en un estudio poblacional^(89,91,94,99). En el estudio mejor diseñado⁽⁶³⁾, el riesgo de recurrencia tras la retirada de la medicación en pacientes libres de crisis durante al menos dos años fue del 32% (IC 95% 26 a 38%) a los 2 años. El tiempo medio que los pacientes habían permanecido sin crisis antes de la supresión de la medicación fue de 3 años.

En un estudio prospectivo más reciente realizado por nuestro grupo, diseñado para evitar la mayoría de los déficits metodológicos que aquejaban a los estudios previos⁽¹⁰⁰⁾ se incluyeron 238 niños menores de 14 años que habían permanecido sin crisis una media de 2.2 años antes de la retirada de la medicación. El riesgo de recurrencia fue del 23% (95% IC: 17-29%) a los 2 años y del 28% (95% IC: 22-34%) a los 5 años tras la retirada del tratamiento.

En resumen, el riesgo de recurrencia tras la supresión de la medicación en niños libres de crisis durante al menos 2 años se encuentra en torno al 30%.

2.3 Factores pronósticos

2.3.1 Valor pronóstico del diagnóstico de síndrome epiléptico

Aunque comúnmente se sostiene que el diagnóstico sindrómico es importante para establecer el pronóstico de un paciente epiléptico, las series disponibles sobre síndromes epilépticos individuales a menudo adolecen de graves deficiencias metodológicas, en especial escaso número de pacientes, muestras procedentes de centros especializados, diseño retrospectivo y criterios dispares para el diagnóstico de un determinado síndrome. Además, existen escasos datos comparativos del pronóstico a largo plazo de los diferentes síndromes epilépticos y del valor que tal diagnóstico puede tener en una fase precoz de la evolución de la epilepsia. Por otra parte, en más de la mitad de los casos no es posible realizar un diagnóstico sindrómico bien definido.

Un metaanálisis de los estudios sobre el pronóstico en la *epilepsia parcial benigna con puntas centrotemporales* encontró una probabilidad de remisión del 98%. Sin embargo, los autores advierten que todos los estudios incluidos en dicho metaanálisis son retrospectivos, con criterios de inclusión a menudo poco claros y que no puede descartarse que el excelente pronóstico de este síndrome epiléptico no sea, al menos en parte, el resultado de un sesgo de selección⁽¹⁰¹⁾.

En cuanto a la *epilepsia de ausencias*, un metaanálisis⁽¹⁰²⁾ encontró una probabilidad promedio de remisión con o sin tratamiento del 59%, dato poco valorable debido a la gran heterogeneidad en la proporción de pacientes en remisión en los estudios que se incluyeron. Un estudio retrospectivo poblacional encontró que a los 42 meses el 86% de los pacientes habían alcanzado una remisión de 1 año y el 36% había suspendido la medicación sin recurrencias posteriores al final del periodo de estudio⁽¹⁰³⁾. Otro estudio retrospectivo poblacional en niños con epilepsia de ausencias infantil encontró una probabilidad de remisión de 1 año sin tratamiento de algo más del 40% a los 5 años y algo más del 60% a los 10 años⁽¹⁰⁴⁾. La probabilidad de remisión incluyendo también a los pacientes con epilepsia de ausencias juvenil fue algo menor⁽¹⁰⁵⁾.

Con respecto a la *epilepsia mioclónica juvenil*, varios estudios de baja calidad metodológica sugieren que entre un 38 y un 90% logra el control con el tratamiento y un 70-95% recurren tras la retirada de la medicación⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁹⁾.

Los datos más fiables proceden de un estudio de cohortes prospectivo realizado con una muestra de 613 niños con epilepsia de reciente diagnóstico⁽⁸¹⁾ cuyos resultados a este respecto se resumen en la tabla 8. No obstante, el número de casos de epilepsia ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, síndrome de West, síndrome de Lennox y epilepsia generalizada sintomática fue pequeño.

Tabla 8. Pronóstico de la epilepsia en función del diagnóstico sindrómico⁽⁸¹⁾

| | REMISIÓN INICIAL DE 2 AÑOS (%) | RECURRENCIAS TRAS ENTRAR EN REMISIÓN DE 2 AÑOS (%) * |
|---|-----------------------------------|---|
| <i>E. Rolándica Benigna</i> | 88 | 6 |
| <i>E. Parcial criptogénica</i> | 83 | 24 |
| <i>E. Parcial sintomática</i> | 72 | 30 |
| <i>E. Ausencia Infantil</i> | 88 | 23 |
| <i>E. Ausencia Juvenil</i> | 82 | 21 |
| <i>E. Mioclónica Juvenil</i> | 53 | 63 |
| <i>Sd. West</i> | 53 | 11 |
| <i>Sd. Lennox</i> | 5 | 100 |
| <i>E. Generalizadas Sintomáticas</i> | 11 | 0 |
| <i>E. sin rasgos inequívocos de inicio focal o generalizado</i> | 74 | 26 |

* Espontánea o tras supresión de medicación

2.3.2 Otros factores pronósticos

Etiología

Todos los estudios revisados relacionados con la remisión de la epilepsia muestran alguna influencia de la etiología en el pronóstico de la enfermedad^(74,75,78-83,86,110-113). Esta asociación es clara en lo referente a las crisis asociadas a déficits neurológicos presentes al nacimiento (principalmente discapacidad intelectual y trastorno motor) pero no lo es tanto cuando se consideran otras causas de CE sintomáticas remotas.

En un estudio poblacional retrospectivo con niños y adultos⁽⁸²⁾, la probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 5 años sin tratamiento a los 20 años fue del 46% para el grupo de pacientes con anomalías neurológicas presentes al nacimiento, del 74% para el grupo con epilepsia idiopática o criptogénica y similar a ésta última para el grupo con otras epilepsias sintomáticas remotas. En otro estudio poblacional prospectivo realizado con niños y adultos⁽⁷⁸⁾ la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 5 años del 75% a los 9 años en el grupo con epilepsia idiopática/criptogénica, del 61% en el grupo con epilepsia sintomática remota y del 35% (cifra tomada de la curva que se presenta en el estudio) en el grupo con anomalías neurológicas presentes al nacimiento. En cambio, todos los estudios que hacen referencia a la epilepsia infantil (en la que muchos de los casos sintomáticos sufren déficits neurológicos presentes al nacimiento) encuentran asociación entre la etiología sintomática y un peor pronóstico^(74,79,80-84,110).

Un estudio prospectivo con 613 niños encontró una probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años del 87% en las epilepsias idiopáticas, 75% en las criptogénicas y 52% en las sintomáticas remotas. Además, la probabilidad de una recurrencia posterior en los pacientes que habían logrado una remisión fue del 19% en las epilepsias idiopáticas, 24% en las criptogénicas y 39% en las sintomáticas remotas⁽⁸¹⁾. En otro estudio prospectivo con 106 niños, la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años fue del 92% a los cuatro años en el grupo de etiología idiopática/criptogénica en comparación con el 74% en el grupo de etiología sintomática remota. Más significativo aún, la probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 3 años y haber suspendido la medicación antiepiléptica fue del 74% a los siete años en el grupo idiopático/criptogénico en comparación con el 33% en el grupo sintomático remoto^(80,83).

En los estudios de supresión de la medicación antiepiléptica se observan resultados similares. En el gran ensayo clínico del Medical Research Council, en el que participaron niños y adultos, no se encontró un mayor riesgo de recurrencia en los pacientes con crisis sintomáticas remotas^(65,66). En cambio, en los estudios realizados en niños^(63,68,89,92,90-99,114-116) el factor más constantemente asociado con un aumento del riesgo de recurrencia es una etiología sintomática remota. En el estudio mejor diseñado, el riesgo de recurrencia a los 2 años fue de 26% en niños con crisis idiopáticas o criptogénicas y de 42% en aquellos con crisis sintomáticas remotas⁽⁶³⁾. Un metaanálisis de estudios en niños y adultos, con un gran predominio de estudios en niños, encontró asimismo un mayor riesgo de recurrencia en los pacientes con crisis sintomáticas remotas⁽¹¹⁷⁾.

Curso inicial de la epilepsia

Todos los estudios que han investigado el valor pronóstico del *curso inicial de la epilepsia* encuentran alguna relación entre éste y la probabilidad de remisión^(73,74,79-81,83,84,110,118).

Varios estudios en niños y adultos han encontrado un peor pronóstico en los pacientes con recurrencia de las crisis en los primeros 6 meses de evolución^(74,78,79,118). Además, el pronóstico es tanto peor cuanto mayor es el número de crisis^(74,79,84,118). En cuanto a la magnitud de la asociación, un estudio realizado en niños y adultos encontró una probabilidad de alcanzar una remisión de 5 años del 70% a los ocho años para los pacientes que no habían tenido crisis en los primeros 6 meses en comparación con el 56% para los que habían tenido 2 y el 30% para los que habían tenido 10⁽¹¹⁸⁾. Otro estudio realizado en niños⁽⁷⁴⁾ mostró que la probabilidad de alcanzar una remisión terminal sin tratamiento fue del 70% en los pacientes con una o ninguna crisis durante los primeros 6 meses de tratamiento en comparación con el 56% en los pacientes con más de una. Un estudio realizado exclusivamente en población infantil^(80,83) encontró que la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años fue del 94% a los cuatro años en los pacientes sin recurrencias en los primeros 6 meses de tratamiento en comparación con el 70% en los pacientes con una o más crisis durante los primeros 6 meses. Además, la probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 3 años y estar sin tratamiento fue del 68% a los siete años en los pacientes sin crisis en los primeros 6 meses en comparación con el 50% en los pacientes con una o más recurrencias. Un tercer estudio en niños⁽⁸⁴⁾ encontró una probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 1 año del 83% a los 5

años en los pacientes con una remisión terminal de 2-6 meses al final de los primeros 6 meses de tratamiento en comparación con el 57% en los pacientes con una remisión terminal de tan sólo 0-2 meses.

Por último, en el estudio de supresión de la medicación del Medical Research Council, la recurrencia de las CE tras el inicio del tratamiento fue un predictor significativo de un mayor riesgo de recurrencia^(65,66).

Edad de comienzo de la epilepsia

Con respecto a la edad de comienzo de la epilepsia, los estudios de supresión de la medicación muestran un discreto aumento del riesgo de recurrencia en la epilepsia de comienzo después de los 10-12 años^(63,65,66,117). En la misma línea, algunos estudios de remisión de la epilepsia que incluyen niños y adultos han mostrado un mejor pronóstico en la epilepsia infantil^(82,112) pero otros no⁽⁷⁸⁾.

Dentro de la edad pediátrica, 3 estudios han mostrado un pronóstico algo mejor en el grupo de edad intermedia (5-6 años en uno, 6-9 años en otro y 3-10 en el tercero)^(80,81,84).

Otros factores

Otros factores que se han asociado de modo más inconstante con el pronóstico de la epilepsia en estudios de remisión son el *sexo*⁽⁸⁴⁾, el *número de crisis antes del inicio del tratamiento*^(73,74,79,118), la presencia de *anomalías en el EEG*^(74,79-81,84,112) (si bien el momento de realización del EEG y el tipo de

alteraciones con valor pronóstico son variables), los *antecedentes de convulsiones febriles*^(74,84), los *antecedentes de crisis epilépticas en familiares de primer grado*⁽⁸¹⁾ y los *antecedentes de convulsiones neonatales*⁽⁷⁴⁾. En cuanto a la influencia del *tipo de crisis epiléptica*, los resultados son discordantes^(78,79,81,82,112,118).

En conclusión, en la población infantil, la etiología sintomática remota y la recurrencia de las crisis en los primeros 6 meses de tratamiento implican un pronóstico considerablemente peor de la epilepsia.

3. EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS

Como ya se ha comentado anteriormente, en la mayoría de los casos la epilepsia tiene un curso favorable. Sin embargo, hay un grupo de pacientes que no responden al tratamiento de forma adecuada y continúa presentando crisis, en algunos casos frecuentes. Esto es lo que generalmente se entiende por *epilepsia resistente a fármacos, fármaco-resistente, refractaria o intratable*.

La refractariedad conlleva importantes implicaciones personales, sociales y económicas. Además, los pacientes que la sufren afrontan un mayor riesgo de presentar toxicidad derivada de la polimedicación, así como trastornos del comportamiento y del aprendizaje⁽¹¹⁹⁾.

En la actualidad no son muchos los trabajos que tratan este tema pero hay un considerable interés por conocer la incidencia de la epilepsia resistente a fármacos, así como las características clínicas y la evolución posterior de estos pacientes.

3.1 Respuesta a sucesivos regímenes terapéuticos

Como veremos más adelante, la respuesta a sucesivos regímenes terapéuticos suele ser un componente importante de la definición de epilepsia resistente a fármacos. Por esta razón, dedicaremos unas líneas a revisar los conocimientos actuales al respecto. Podemos adelantar, no obstante, que hay pocos datos sobre el tema.

Para estudiar la probabilidad de respuesta a los sucesivos regímenes terapéuticos pueden emplearse varios enfoques diferentes, complementarios entre sí.

En primer lugar puede estudiarse la proporción de pacientes que responden a cada régimen terapéutico en relación al total de pacientes tratados (número de pacientes que responden / número total de pacientes tratados en la muestra). De modo alternativo puede investigarse la proporción de pacientes que responden a cada régimen en relación al total de pacientes tratados con dicho régimen (número de pacientes que responden / número de pacientes tratados con dicho régimen). Finalmente puede ser de utilidad clínica calcular la probabilidad de responder a los subsiguientes regímenes terapéuticos en aquellos pacientes en que un determinado régimen ha fracasado.

A su vez, la probabilidad de respuesta puede medirse empleando diferentes parámetros, como la remisión inicial o terminal de 1 o 2 años.

Los estudios más detallados sobre el tema son los del grupo de Mohanraj y Brodie, que ha publicado tres trabajos.

En el primer estudio ⁽¹²⁰⁾ se incluyeron 470 adolescentes y adultos, que fueron seguidos una media de 5 años (rango 2 a 16 años), con epilepsia de reciente diagnóstico, que consultaron en un centro especializado, la unidad de epilepsia del Western Infirmary de Glasgow. Se definió el estado libre de crisis como un periodo de remisión terminal de al menos 1 año. Se consideró fracaso terapéutico la retirada del

fármaco tanto por falta de eficacia como por efectos adversos intolerables. El 64% de los pacientes alcanzaron una remisión terminal de 1 año. Se calculó la proporción de pacientes que alcanzaron una remisión terminal de 1 año con cada régimen terapéutico en relación al total de pacientes tratados (número de pacientes que responden / número total de pacientes tratados en la muestra). El 47% del total de los pacientes de la muestra alcanzaron una remisión terminal de 1 año con el primer fármaco antiepiléptico, el 13% con el segundo y el 4% con el tercero o siguientes.

En el segundo estudio ⁽¹²¹⁾, 780 adolescentes y adultos con epilepsia de reciente diagnóstico que recibieron tratamiento fueron seguidos durante una media de 79 meses (rango 24-252). Se consideró fracaso terapéutico tanto la ineficacia para el control de las CE como la retirada por efectos adversos intolerables u otras razones. El 35% de los pacientes nunca alcanzó un periodo de remisión terminal de 1 año. El pronóstico fue algo mejor en el grupo de pacientes menores de 20 años (170 casos), en el que un 23 % no logró una remisión terminal de un año. El 46% del total de la muestra logró una remisión terminal de 1 año con el primer régimen terapéutico, el 26% con el segundo, el 2,3 % con el tercero y el 0,8% con los subsiguientes regímenes ensayados (número de pacientes que responden / número total de pacientes tratados en la muestra). Entre los pacientes en los cuales fracasó el primer tratamiento, se consiguió una remisión terminal de 1 año con los sucesivos regímenes terapéuticos en el 26% de los casos. Entre aquellos en los cuales fracasó un segundo régimen terapéutico, se logró una remisión terminal de un año en el 11% de los casos. Entre los que fracasó un tercer régimen, únicamente se logró una remisión terminal de un año en un 4% de los

casos. En los pacientes en los cuales el fracaso terapéutico se debió específicamente a ausencia de eficacia para el control de las CE, estas cifras fueron 21%, 8% y 4% respectivamente, mientras que en los pacientes en los cuales el tratamiento fracasó por efectos adversos u otras razones estas cifras fueron 42%, 17% y 14% respectivamente.

En el tercer y más reciente estudio ⁽¹²²⁾, 1098 adolescentes y adultos con epilepsia de reciente diagnóstico fueron seguidos una media de 7,5 años (rango 4,7-12). Lamentablemente en esta ocasión los autores no especifican si incluyen como fracasos de la medicación los debidos a efectos adversos, aunque podemos suponer que mantienen los criterios de las publicaciones previas. Un 68% de los pacientes alcanzaron una remisión terminal de 1 año. El 49 % del total de la muestra logró una remisión terminal de 1 año con el primer régimen terapéutico, el 13 % con el segundo, el 3,7 % con el tercero y el 1% con el cuarto (número de pacientes que responden / número total de pacientes tratados en la muestra). En este nuevo estudio los autores aportan también la proporción de pacientes que alcanzaron una remisión terminal de 1 año con cada régimen terapéutico en relación al total de pacientes tratados con dicho régimen (número de pacientes que responden / número de pacientes tratados con dicho régimen). Dicha proporción fue del 49% con el primer régimen, del 37% con el segundo, del 25% con el tercero y del 16% con el cuarto.

Aunque los autores han empleado diferentes enfoques para cuantificar la respuesta al tratamiento antiepiléptico en los diferentes trabajos, resulta llamativo que, a pesar de tratarse de ampliaciones de la

misma serie, los resultados parecen considerablemente mejores en la última actualización que en los primeros trabajos.

Los pocos estudios realizados en población pediátrica han mostrado resultados en la línea de la última actualización de la serie que acabamos de comentar.

En un estudio realizado con 417 pacientes menores de 16 años seguidos durante una media de 92 meses ⁽¹²³⁾, el 83% únicamente requirió del empleo de un fármaco para controlar su epilepsia durante el primer año. Entre los pacientes que no se controlaron con el primer fármaco, un 42% alcanzó una remisión con los siguientes regímenes terapéuticos.

En otro estudio realizado con una cohorte hospitalaria de 453 pacientes menores de 16 años con epilepsia de reciente diagnóstico ⁽⁸⁴⁾, el 47% alcanzó una remisión terminal de 1 año con el primer régimen terapéutico, el 19% con el segundo y el 9% con los siguientes (número de pacientes que responden / número total de pacientes tratados en la muestra).

En otro estudio realizado por nuestro grupo ⁽⁶⁴⁾, en el cual únicamente se consideraron fracasos terapéuticos aquellos relacionados con la ineficacia de la medicación, se siguió a una muestra de 343 niños menores de 14 años durante una media de 76 meses, (rango 41-111 meses). La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión terminal de 1 año con cada régimen terapéutico en relación al total de pacientes tratados (número de pacientes que responden a cada régimen /

número total de pacientes tratados de la muestra) fue del 61%, 8%, 3% y 1% con el primero, segundo, tercero y cuarto régimen terapéutico. La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión terminal de 1 año con cada régimen en relación al total de pacientes tratados con dicho régimen (número de pacientes que responden a cada régimen / número total de pacientes tratados con dicho régimen) fue del 61%, 30%, 23% y 15% con el primer, segundo, tercero y cuarto régimen terapéutico. Desde un tercer punto de vista podemos decir que el 47% de los pacientes alcanzaron finalmente una remisión terminal de un año tras el fracaso del primer régimen terapéutico, el 32% lo hicieron tras el fracaso del segundo régimen y el 15% tras el fracaso del tercer régimen terapéutico. En este estudio también se valoró la respuesta al tratamiento mediante un parámetro diferente, el parámetro “control”. El “control de las crisis” se definió como un periodo libre de crisis de 2 años sin recurrencias posteriores salvo las relacionadas con intentos de supresión de la medicación. En relación al total de los pacientes tratados, el 59% alcanzó el control de las crisis con el primer régimen terapéutico, el 7% con el segundo, el 2% con el tercero y el 1% con el cuarto régimen terapéutico. Si nos referimos a los pacientes que alcanzan el control de las crisis con un determinado régimen en relación a los pacientes tratados con dicho régimen terapéutico, estas cifras fueron del 59%, 27%, 16% y 12% con el primero, segundo, tercero y cuarto esquema terapéutico. Por último podemos decir que tras el fracaso del primer régimen terapéutico alcanzaron el control de las crisis el 39% de los pacientes, el 23% de los pacientes alcanzó el control de las crisis tras el fracaso del segundo régimen terapéutico y el 12% lo hizo tras el fracaso del tercer régimen.

3.2 Definición de epilepsia resistente a fármacos

En la actualidad no existe un acuerdo unánime con respecto a los criterios para definir la epilepsia resistente a fármacos, refractaria o intratable. En los estudios de incidencia de epilepsia refractaria y de factores pronósticos de refractariedad se han empleado diferentes criterios para definir la epilepsia refractaria (tabla 9). Generalmente se requiere la persistencia de una determinada frecuencia de crisis durante un periodo de tiempo establecido, a pesar de la correcta utilización de varios regímenes terapéuticos.

Como puede observarse en la tabla 9, algunos estudios son más restrictivos e incluyen como refractarios a los pacientes con una elevada frecuencia de crisis, mientras que otros emplean criterios más amplios e incluyen también a pacientes con respuesta incompleta al tratamiento pero con crisis ocasionales. Del mismo modo, el término fracaso terapéutico puede englobar tanto los fármacos retirados por ausencia de eficacia como, en algunos casos, los suprimidos por efectos adversos intolerables. Es evidente, por tanto, la dificultad que existe para comparar los diferentes estudios entre sí.

Tabla 9, criterios de refractariedad de los principales estudios publicados.

Introducción

Tabla 9. Criterios de refractariedad

| Autor | n | Tipo de estudio | Parámetros estudiados | Criterio de refractariedad |
|-------------------------------|-----|-----------------|-----------------------|---|
| Sillanpää 93 ⁽¹³³⁾ | 178 | C-C | F.P | ≥ 1 CE al año durante, al menos, los 10 últimos años, sin un periodo continuado libre de CE de un año. |
| Berg 96 ⁽¹²⁸⁾ | 172 | C-C | F.P | ≥ 1 CE al mes durante al menos dos años a pesar del empleo de al menos 3 fármacos antiepilépticos ♣ |
| Camfield 97 ⁽¹²³⁾ | 417 | C. R | I.R | ≥ 1 CE al mes en el último año de seguimiento a pesar del empleo de al menos 3 fármacos antiepilépticos ♦ |
| Casseta 99 ⁽¹²⁹⁾ | 126 | C-C | F.P | ≥ 1 CE al mes durante al menos dos años a pesar del empleo de al menos 3 fármacos antiepilépticos ♦ |
| Ko99 ⁽¹¹⁹⁾ | 183 | C-C | F.P | CE continuadas a pesar del empleo de ≥ 3 fármacos antiepilépticos adecuados, solos o en combinación ♦ |
| Ohtsuka 00 ⁽¹³²⁾ | 779 | C. R | F.P | Ausencia de cambios o aumento en la frecuencia de CE entre al 1ª y la última visitas o persistencia de ≥ 1 CE al mes en la última consulta independientemente de una disminución global en la frecuencia de las CE. |
| Berg 01 ⁽¹²⁴⁾ | 613 | C.P. | I.R + F.P | >1CE/mes durante ≥ 18 meses, sin un intervalo libre de CE de 3 meses consecutivos durante este periodo a pesar del empleo de más de 2 FAEs de 1ª línea ♣ |
| Chawla 02 ⁽¹³⁰⁾ | 100 | C-C | F.P | >1CE/mes durante al menos 6 meses a pesar de la utilización adecuada de 2 FAEs ♣ |
| Kwong 03 ⁽¹³¹⁾ | 309 | C-C | F.P. | Un promedio de al menos 1CE/mes durante 2 años a pesar del empleo de al menos 3 FAEs administrados solos o en combinación ♣ |
| Arts 04 ⁽⁸⁴⁾ | 453 | C.P. | I.R | Remisión terminal < de un año y ningún periodo libre de CE ≥ 3 meses en el último año a pesar de la utilización adecuada de ≥ 2 FAEs ♦ |
| Oskoui 05 ⁽¹³⁵⁾ | 196 | C.R. | F.P | >1CE/mes durante 1 año a pesar de la utilización adecuada de ≥ 3 FAEs ♦. |
| Berg 06 ⁽¹²⁶⁾ | 613 | C.P | I.R | Fracaso de 2 FAEs ♣ o Fracaso de 2 FAEs adecuados y ≥ 1 CE al mes durante ≥ 18 meses. |
| Mohanraj 06 ⁽¹²¹⁾ | 780 | C.P | I.R + F.P | No consecución de remisión terminal de un año ♣ |
| Sillanpää 06 ⁽⁸⁵⁾ | 144 | C.P. | F.P + I.R | No consecución de un periodo libre de CE de 5 años durante al menos 10 años de seguimiento a pesar de un tratamiento adecuado ♦. |
| Sillanpää 09 ⁽⁸⁷⁾ | 102 | C.P. | F.P + I.R | No consecución de un periodo libre de CE de 1 años durante al menos 10 años de seguimiento a pesar de un tratamiento adecuado ♦. |
| Geerts 10 ⁽⁸⁶⁾ | 494 | C.P. | F.P + I.R | Remisión terminal < de un año y ningún periodo libre de CE ≥ 3 meses en el último año a pesar de la utilización adecuada de ≥ 2 FAEs ♦. |
| Geerts 12 ⁽¹²⁵⁾ | 413 | C.R. | F. P + I.R | Remisión terminal < de un año y ningún periodo libre de CE ≥ 3 meses en el último año a pesar de la utilización adecuada de ≥ 2 FAEs ♦. |

C.P: cohortes prospectivo, C.R: cohortes retrospectivo, C-C: Casos-contrroles, F. P: factores pronósticos de refractariedad, I.R: incidencia de epilepsia refractaria.
 Fracaso terapéutico: ♣ incluye ausencia de eficacia y retirada por efectos adversos intolerables ♠ exclusivamente ausencia de eficacia ♦ no se especifica qué se entiende por fracaso terapéutico.

3.3 Incidencia de la epilepsia resistente a fármacos

Se han realizado varios estudios en niños y adultos sobre la incidencia de epilepsia refractaria. Como ya se ha comentado reiteradamente la definición de epilepsia refractaria no es común a todos ellos. Sin embargo, evidentemente, los criterios empleados pueden influir en la incidencia observada.

En un estudio poblacional llevado a cabo con 417 niños seguidos durante un periodo de 8 años⁽¹²³⁾, con dos o más CE tónico-clónicas generalizadas, parciales o parciales secundariamente generalizadas se encontró una incidencia de epilepsia refractaria (al menos una CE al mes en el último año de seguimiento a pesar del empleo de al menos 3 fármacos antiepilépticos) del 8,4%.

En un estudio de cohortes prospectivo⁽¹²⁴⁾ realizado sobre una muestra de 613 niños, que fueron seguidos una media de 5 años, con edades comprendidas entre un mes y 15 años, un 10% cumplió los criterios para ser considerado intratable (más de una CE al mes durante 18 o más meses, sin un intervalo libre de CE de 3 meses consecutivos durante este periodo, a pesar del empleo de más de 2 fármacos antiepilépticos de primera línea). Los fármacos retirados por efectos adversos intolerables o por falta de cumplimiento terapéutico fueron incluidos como fracaso terapéutico.

En un estudio llevado a cabo en una cohorte hospitalaria de 453 pacientes epilépticos de reciente diagnóstico seguidos prospectivamente

durante 5 años⁽⁸⁴⁾, con edades comprendidas entre un mes y 15 años, un total de 27 pacientes (6%) cumplieron criterios de refractariedad (remisión terminal menor de un año y ningún periodo libre de CE de al menos 3 meses en el último año, a pesar de la utilización de dos o más fármacos antiepilépticos empleados correctamente) en el momento de finalizar el estudio. En un 41 % de los pacientes refractarios el periodo libre de CE más largo no superó los 3 meses y en un 22% fue de entre 3 y 6 meses.

En la actualización del seguimiento de esta misma cohorte hasta los 15 años^(86,125), el 12% de los casos presentaron en algún momento un periodo de intratabilidad y el 9% cumplía criterios de epilepsia refractaria en el momento de finalizar el estudio.

En otro estudio de cohortes prospectivo publicado por Berg⁽¹²⁶⁾, llevado a cabo en una muestra de 613 pacientes menores de 13 años seguidos durante una media de 9,7 años, se aplicaron dos criterios de refractariedad; el más estricto requería la presencia de más de una CE al mes durante 18 o más meses, sin un intervalo libre de CE de 3 meses consecutivos durante este periodo, a pesar del empleo de 2 fármacos antiepilépticos de primera línea y el menos estricto el fracaso de al menos dos fármacos antiepilépticos. Un 13,8% de los pacientes cumplieron el criterio estricto y un 23.3% el más amplio. Se consideró al paciente como “refractario tardío” cuando los criterios de intratabilidad se cumplieron más de tres años después del diagnóstico de epilepsia. En el 31,7% de los casos que cumplieron el criterio estricto y en el 27,5% los casos en que se requería únicamente el fracaso de dos fármacos, la refractariedad apareció tardíamente.

En 2006 se publicaron los resultados de un estudio realizado con una muestra hospitalaria de 780 adolescentes y adultos con epilepsia de reciente diagnóstico⁽¹²¹⁾, seguidos durante una media de 79 meses (rango 24-252). Todos los pacientes fueron tratados y se consideraron refractarios en caso de no alcanzar una remisión terminal de un año. Finalmente un total de 318 pacientes (40,8%) cumplieron los criterios para ser considerados refractarios, con una mayor incidencia en la edad adulta en comparación con adolescentes y ancianos. 276 pacientes fueron incontrolables desde el diagnóstico, mientras que 42 lograron una remisión inicial de 1 año y posteriormente recurrieron, cumpliendo entonces criterios de refractariedad.

También en 2006, Sillanpää⁽⁸⁵⁾ publicó un estudio poblacional realizado en 144 pacientes con edades comprendidas entre un mes y quince años seguidos durante una media de 37 años. 27 pacientes, un 19%, cumplieron criterios de refractariedad (no consecución de un periodo libre de CE de 5 años durante al menos 10 años de seguimiento a pesar de un tratamiento adecuado).

Este mismo autor ha publicado más recientemente otro estudio en el que se incluyen 102 pacientes de la misma cohorte (se excluyeron los casos con episodios de estado epiléptico). Se definió la refractariedad como ningún periodo libre de crisis de al menos 1 año. Tras un seguimiento medio de 38 años, el 7% de los pacientes cumplieron criterios de refractariedad⁽⁸⁷⁾.

En un estudio poblacional en adultos en el que se definió la epilepsia resistente a fármacos como el fracaso de al menos dos fármacos

antiepilépticos y al menos una crisis al mes durante 18 meses se encontró una prevalencia de 15,6%⁽¹²⁷⁾.

En un estudio previo realizado por nuestro grupo⁽⁶⁴⁾ con 343 niños menores de 14 años seguidos una media de 76 meses se definió la epilepsia refractaria como al menos una crisis al mes durante 18 o más meses, sin ningún periodo libre de crisis mayor de 3 meses consecutivos durante este periodo, a pesar del empleo de dos fármacos utilizados a la máxima dosis tolerada. La incidencia de epilepsia refractaria fue del 8,7% con una incidencia acumulada del 5%, 7%, 8%, 11% y 12% a los 2, 4, 6, 8 y 10 años respectivamente.

En este estudio se investigó además la influencia de los criterios de epilepsia refractaria empleados sobre la incidencia observada. Cuando se emplearon otros dos criterios que podemos considerar como restrictivos, utilizados en estudios previos^(84,123), “remisión más larga menor de 3 meses durante el último año de observación a pesar del empleo óptimo de al menos dos fármacos antiepilépticos, solos o en combinación” y “fracaso de tres o más fármacos antiepilépticos y más de una crisis por mes durante los últimos 12 meses de seguimiento”, la incidencia observada de epilepsia refractaria fue la misma. Esto sugiere que las diferencias en los resultados de estos estudios no están relacionadas con los criterios utilizados, sino que probablemente dependen de las diferentes características de las muestras y del tiempo de seguimiento. En cambio, cuando se empleó un criterio más amplio^(120,121) (no remisión terminal de 1 año) la incidencia aumentó hasta el 24,2%. La cita 120 falta. Resuélvelo como sea pero no se te ocurra volver a numerar todos los estudios

En resumen, en los estudios que han empleado criterios más restrictivos de refractariedad, la incidencia de epilepsia refractaria es del 6% al 14% en niños y del 18% en adultos. En los estudios que han empleado criterios más amplios, la incidencia es del 19% en niños y del 41% en adultos.

3.4 Factores predictores de refractariedad

El conocimiento de los factores predictores para el desarrollo de epilepsia resistente a fármacos es importante para poder identificar a estos pacientes de forma precoz, lo cual permitirá proporcionar a los padres una información pronóstica sobre la enfermedad de sus hijos, así como valorar la conveniencia de plantear tratamientos alternativos.

Los dos factores que se han asociado más consistentemente con el aumento del riesgo de desarrollar epilepsia resistente a fármacos son la edad de inicio de la epilepsia y la etiología de la misma. En la mayoría de los estudios se encuentra un mayor riesgo de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en aquellos pacientes con epilepsia sintomática remota ^(86,119,124,125,128-134) y en la misma línea en niños con discapacidad intelectual, trastorno motor y neuroimagen anormal^(124,131).

Un estudio poblacional prospectivo realizado por nuestro grupo en 2009⁽¹³⁴⁾ determinó la etiología idiopática como factor protector para el desarrollo de epilepsia resistente a fármacos. El riesgo de desarrollar

epilepsia refractaria a los 6 años fue del 2% en pacientes con epilepsia de etiología idiopática frente al 13% en aquellos pacientes con etiología no idiopática.

La mayoría de los estudios también han encontrado un mayor riesgo de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en los niños más pequeños, sobre todo en aquellos menores de un año en el momento del diagnóstico de la epilepsia^(124,125,128,132,134). En uno de estos estudios el riesgo de desarrollar epilepsia refractaria fue del 20% cuando la edad de inicio fue menor de 1 año en comparación con el 5% cuando la epilepsia se inició después del año de edad⁽¹³⁴⁾.

Otro factor implicado con menor frecuencia ha sido la recurrencia de las crisis epilépticas tras el inicio del tratamiento, si bien las variables de resultado empleadas han sido diferentes: una elevada frecuencia de crisis⁽¹³³⁾, crisis semanales durante el primer año de tratamiento⁽⁸⁷⁾, tres o más crisis en los primeros 6 meses tras iniciar el tratamiento⁽¹³¹⁾, recurrencia de las crisis en el intervalo desde los 6 a los 12 meses tras iniciar el tratamiento⁽¹³⁵⁾ y ausencia de una remisión de 3 meses en los primeros 6 meses de seguimiento⁽⁸⁶⁾. En un estudio realizado por nuestro grupo⁽¹³⁴⁾, el riesgo de desarrollar epilepsia refractaria fue del 19% a los 6 años en aquellos pacientes con más de una recurrencia en los primeros 6 meses después del diagnóstico comparado con el 2% en aquellos en los que sólo hubo una o ninguna recurrencia en dicho periodo de tiempo.

Todos estos factores se comportan como predictores independientes, de modo que el riesgo de desarrollar epilepsia resistente a fármacos aumenta en presencia de más de un factor. En un estudio, el riesgo de desarrollar epilepsia resistente a fármacos a los 6 años fue del 38% en los pacientes con etiología no idiopática, una edad de inicio menor de 1 año y más de una crisis epiléptica en los primeros seis meses de tratamiento, y del 22% en aquellos con etiología no idiopática, edad de inicio mayor o igual a un año y más de una crisis en los primeros seis meses de tratamiento⁽¹³⁴⁾.

Se han investigado otros factores predictores de refractariedad como el número de crisis antes de iniciar el tratamiento, la presencia de crisis en el periodo neonatal, una historia de estado epiléptico, la presencia de anomalías en el EEG o la presencia de antecedentes de convulsiones febriles, pero su papel todavía no está bien definido (tabla 10).

Finalmente, la probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en función del diagnóstico sindrómico ha recibido escasa atención. Cabe destacar, como datos más fiables, un 22% entre los pacientes con epilepsias focales sintomáticas⁽¹³⁴⁾ y un 50-59% en los síndromes de West⁽¹³⁴⁾.

Introducción

Tabla 10. Factores predictores de refractariedad

| | Sillanpää 93 ⁽¹³³⁾ | | Berg 96 ⁽¹²⁸⁾ | | Casetta 99 ⁽¹²⁹⁾ | | Ko 99 ⁽¹¹⁹⁾ | | Ohtsuka 00 ⁽¹³²⁾ | | Berg 01 ⁽¹²⁴⁾ | | Chawla 02 ⁽¹³⁰⁾ | | Kwong 03 ⁽¹³¹⁾ | | Oskoui 05 ⁽¹³⁵⁾ | | Sillanpää 06 ⁽⁸⁵⁾ | | |
|--|----------------------------------|---|-----------------------------|---|--------------------------------|---|---------------------------|---|--------------------------------|---|-----------------------------|---|-------------------------------|---|------------------------------|---|-------------------------------|---|---------------------------------|---|--|
| | U | M | U | M | U | M | U | M | U | M | U | M | U | M | U | M | U | M | U | M | |
| Etiología sintomática remota | + | + | + | + | + | + | + | + | + | x | + | + | + | + | + | - | x | - | + | x | |
| Discapacidad intelectual | + | - | x | x | + | - | + | - | x | x | x | X | + | + | + | + | x | + | + | x | |
| Tr. Motor | + | - | x | x | + | - | + | - | x | x | x | x | x | x | + | + | x | x | | x | |
| Neuroimagen | x | x | x | x | - | - | + | - | x | x | + | - | x | x | + | - | x | x | | x | |
| C. neonatales | x | x | + | - | x | x | - | - | + | x | + | - | + | - | + | - | x | x | | x | |
| C. febriles | - | - | - | - | - | - | - | - | - | x | - | - | - | - | + | + | x | - | | x | |
| Edad | - | - | + | + | + | + | + | + | + | x | + | + | + | + | + | - | x | - | | x | |
| Espasmos | + | - | + | + | - | - | - | - | x | x | x | x | + | + | + | - | x | x | | x | |
| Otros tipo de CE | - | - | + | - | + | - | + | + | x | x | + | - | - | - | X | - | x | + | | x | |
| Estado epiléptico | + | + | + | + | + | - | + | - | + | x | + | + | - | - | + | - | x | x | | x | |
| Frecuencia CE antes de iniciar tratamiento | - | - | x | x | + | + | + | - | x | x | + | + | + | + | + | + | x | - | | x | |
| Nº de CE antes de iniciar tratamiento | - | - | x | x | + | - | x | x | x | x | + | - | x | x | + | - | x | - | | x | |
| CE después de iniciar tratamiento | + | + | x | x | - | - | x | x | x | x | x | X | x | x | + | + | x | + | | x | |
| EEG | x | x | x | x | - | - | + | + | - | x | + | + | x | x | + | - | x | - | | x | |
| Síndrome epiléptico | x | x | x | x | x | x | + | - | + | x | + | + | - | - | + | - | x | x | | x | |
| 1ª CE múltiple | x | x | x | x | x | x | x | x | | x | + | - | x | x | x | x | x | x | | x | |
| Otros | (1) (2) (3) | | (4) | | | | | | | | | | (4) | | | | | | | | |

+ Factor significativo, - factor no significativo, x factor no estudiado. DI: discapacidad intelectual. (1) DI en familiares cercanos, (2) Amenaza de parto prematuro, (3) CE en sueño y vigilia, (4) Microcefalia

3.5 Características clínicas de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos

En la actualidad no hay estudios diseñados específicamente para describir las características clínicas de los pacientes afectados de epilepsia resistente a fármacos. Los datos disponibles proceden en su mayor parte de estudios de casos y controles realizados para estudiar otros aspectos de la epilepsia resistente a fármacos, con diferentes criterios de inclusión y con muestras que frecuentemente no son representativas de la población general.

Con respecto al sexo, en algunos trabajos se observa un ligero predominio en varones (55-76%) que no alcanza significación estadística⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾. En otros no se observa ninguna diferencia⁽¹¹⁹⁾.

Con respecto a la edad de inicio de la epilepsia, la mayoría de los estudios muestran un inicio a edades tempranas. En tres estudios de casos y controles en niños la edad media al diagnóstico en los pacientes con epilepsia resistente a fármacos se encontraba en torno a los 3 años^(119,129,131). En otro estudio de casos y controles, también en niños, el 53% de los pacientes con epilepsia refractaria habían sido diagnosticados antes del año de edad⁽¹³²⁾ y en otro, más de un tercio de los casos habían sido diagnosticados antes de los dos años de edad⁽¹³⁰⁾.

Las convulsiones neonatales también parecen ser frecuentes en los pacientes con epilepsia resistente a fármacos. En tres estudios de cohortes

realizados en población infantil, la proporción de pacientes con epilepsia resistente a fármacos que habían sufrido convulsiones en el periodo neonatal fue del 12%, 17% y 30%⁽¹²⁸⁻¹³⁰⁾. En un estudio de casos-controles retrospectivo el 12% de los casos de epilepsia resistente a fármacos presentaban una historia previa de convulsiones neonatales⁽¹³²⁾.

Con respecto a la presencia de convulsiones febriles antes del diagnóstico de epilepsia, varios estudios de cohortes muestran una proporción muy variable (de un 8% a un 23%)⁽¹²⁸⁻¹³⁰⁾.

En el estudio de casos y controles realizado por Cassetta en 1999 un 25%⁽¹²⁹⁾ de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos tenían antecedentes familiares de epilepsia. Sin embargo, en otro estudio de casos y controles realizado en 2002, esta proporción fue tan sólo del 6%⁽¹³⁰⁾.

Como cabría esperar, de acuerdo con los factores predictores de epilepsia resistente a fármacos, la mayoría de las epilepsias resistentes a fármacos son sintomáticas remotas, y muchos de estos pacientes presentan déficits cognitivos y/o motores asociados.

En un estudio de cohortes realizado en menores de 15 años, la proporción de pacientes con discapacidad intelectual y alteraciones motoras fue mayor en el grupo afecto de epilepsia resistente a fármacos que en el grupo de pacientes respondedores; el 74% de los pacientes con epilepsia refractaria presentaban alguna discapacidad intelectual en contraposición con el 45% en el grupo de los respondedores. El 79% de los pacientes en el

grupo de refractarios presentaban alteraciones motoras groseras en comparación con el 29% en el grupo de pacientes respondedores⁽¹³³⁾.

En otro estudio de casos-controles, el 67% de los pacientes con epilepsia refractaria presentaban discapacidad intelectual y el 41% alteraciones motoras⁽¹²⁹⁾.

En un estudio retrospectivo realizado en un centro de referencia para pacientes con epilepsia, hasta un 34% de los pacientes tenían retraso psicomotor, el 25% presentaban un déficit motor y el 20% discapacidad intelectual⁽¹¹⁹⁾.

Finalmente, en otro estudio de casos y controles realizado en 2002 con una muestra pediátrica, el 56% de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos sufrían discapacidad intelectual, un 42% estaban afectados de parálisis cerebral, el 88,6% presentaban discapacidad intelectual y/o parálisis cerebral y el 65% anomalías en la neuroimagen⁽¹³⁰⁾.

Con respecto a la etiología de la epilepsia resistente a fármacos, como cabría esperar, hay una proporción importante de casos sintomáticos remotos: 50-91% según las diferentes series^(119,128-131,133).

Con respecto a la frecuencia relativa de las diferentes causas de epilepsia resistente a fármacos, en un estudio con una pequeña muestra de 44 casos, aceptablemente representativa de la población general, las causas fueron las siguientes: malformaciones del sistema nervioso central (7%), encefalopatía hipoxico-isquémica perinatal (18%), prematuridad (4%), bajo peso para la edad gestacional (4%), infecciones congénitas (2%),

meningitis/encefalitis (14%), traumatismo craneoencefálico (4%) y esclerosis temporal mesial (7%)⁽¹³¹⁾.

En otro estudio de cohortes realizado en 2002⁽¹³⁰⁾, la encefalopatía hipóxico-isquémica fue una de las causas más importantes.

En cuanto al diagnóstico sindrómico, los estudios de calidad también son muy escasos. Teniendo en cuenta estas reservas, puede decirse que las epilepsias focales sintomáticas suponen el 45-55% de las epilepsias resistentes a fármacos^(85,131). Otro 36-42% corresponde al grupo formado por el síndrome de Dravet y las epilepsias generalizadas sintomáticas /criptogénicas de la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) de 1989 (principalmente, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia mioclónico-astática y casos que no cumplen los criterios de ningún síndrome específico)^(131,126). En concreto, los espasmos infantiles o síndrome de West suponen un 17-23% de los casos de epilepsia resistente a fármacos^(119,128,130,133), el síndrome de Lennox-Gastaut un 7-20%^(130,133), la epilepsia mioclónico-astática un 2%⁽¹³⁰⁾ y el síndrome de Dravet un 3%⁽¹³²⁾. Las epilepsias focales criptogénicas se diagnostican en un 7% de los casos⁽¹³¹⁾ y las epilepsias idiopáticas focales o generalizadas en tan sólo un 0-11%^(126,131-132).

Otro aspecto importante a destacar es la frecuencia de las crisis en los pacientes con epilepsia refractaria, ya que los pacientes con crisis muy frecuentes plantean diferentes problemas clínicos y requieren un abordaje terapéutico diferente. Según varios estudios, la proporción de pacientes que presentan más de una crisis al mes oscila entre el 77% y el 100%^(119,128-131) y entre un 32% y un 76% de los pacientes tienen crisis diarias^(119,128-130).

3.6 Evolución temporal de la epilepsia resistente a fármacos

En un estudio previo de nuestro grupo⁽⁶⁴⁾ hemos observado que la refractariedad se comporta como un proceso dinámico, ya que algunos pacientes cumplen los criterios de refractariedad tras un periodo previo de remisión y otros entran en remisión después de haber cumplido los criterios de refractariedad. Comentaremos estas dos situaciones por separado.

3.6.1 Epilepsia resistente a fármacos tras un periodo previo de remisión

Frecuentemente se asume que si una epilepsia va a convertirse en refractaria, mostrará signos de intratabilidad desde su inicio. Sin embargo, los estudios disponibles sugieren lo contrario.

En un estudio en el que se definió la epilepsia resistente a fármacos como al menos una crisis al mes durante 18 o más meses, sin ningún periodo libre de crisis mayor de 3 meses consecutivos durante este periodo a pesar del empleo de dos fármacos utilizados a la máxima dosis tolerada, se observó que los criterios de epilepsia refractaria se cumplieron más de tres años después del diagnóstico en el 32% de los casos y que hasta un 65% de los pacientes refractarios de este estudio habían alcanzado previamente un periodo de remisión de al menos un año⁽¹²⁶⁾.

En otro estudio⁽⁶⁴⁾ en el que se empleó el mismo criterio de epilepsia refractaria, el 40% de los pacientes refractarios cumplieron los criterios de refractariedad más de tres años después del diagnóstico y en el 13% de los casos la intratabilidad se desarrolló tras un periodo de remisión de al menos dos años.

3.6.2 Remisión después de haber cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos

El conocimiento de la probabilidad de que un paciente con epilepsia refractaria entre posteriormente en remisión con ulteriores regímenes terapéuticos es de la máxima importancia cuando se considera la posibilidad de un tratamiento quirúrgico.

En un estudio en el que se definió la epilepsia refractaria como al menos una crisis al mes durante 18 o más meses, sin ningún periodo libre de crisis mayor de 3 meses consecutivos durante este periodo, a pesar del empleo de dos fármacos utilizados a la máxima dosis tolerada⁽¹²⁶⁾ tan sólo el 20% de los pacientes que cumplieron criterios de refractariedad alcanzaron posteriormente una remisión de al menos 1 año y únicamente el 13% estaba en remisión de al menos 1 año la última vez que se contactó con ellos.

En otro estudio en el que se emplearon los mismos criterios diagnósticos de epilepsia refractaria⁽⁶⁴⁾ únicamente el 7% de los pacientes que cumplieron criterios de intratabilidad lograron más tarde un periodo libre de crisis de al menos dos años.

En un tercer estudio⁽⁸⁸⁾ se investigó la probabilidad de remisión de la epilepsia tras el fracaso de dos fármacos en 128 niños menores de 16 años, seguidos durante una media de 10 años tras el fracaso del segundo fármaco (no se consideró fracaso del tratamiento el cambio de medicación por efectos adversos). El 57% de los pacientes alcanzó un periodo de remisión de al menos 1 año. La probabilidad de entrar en remisión a los 2, 5, 10 y 12 años

tras el fracaso de un segundo fármaco fue el 27%, 47%, 64% y 69% respectivamente. Sin embargo el 68% de los pacientes que alcanzaron una remisión de al menos un año sufrieron posteriores recaídas. Al final del estudio el 38% de los pacientes estaban en remisión de al menos un año y para estos pacientes el tiempo medio hasta alcanzarla fue de 5,3 años. La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión de 1 año y permanecieron en remisión al final del estudio fue del 9%, 19%, 40% y 47% a los 2, 5, 10 y 12 años respectivamente. El 22% de los pacientes habían alcanzado una remisión de 3 años al final del estudio. La proporción de pacientes que alcanzó una remisión de 3 años permaneciendo en remisión hasta el final del estudio fue del 10%, 24% y 26% a los 5, 10 y 12 años.

3.7 La nueva definición de la ILAE

3.7.1 Introducción

Como ya hemos comentado, en los estudios realizados hasta la fecha se han empleado diferentes criterios para definir la epilepsia resistente a fármacos, refractaria o intratable, lo cual dificulta la comparación de los resultados entre los mismos. En reconocimiento de este hecho, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) designó un grupo de estudio con el objetivo de establecer una definición de consenso de epilepsia resistente a fármacos. El grupo estaba formado por epidemiólogos, epileptólogos pediátricos y de adultos, neurocirujanos, farmacólogos y expertos en el diseño de ensayos clínicos. El informe realizado por este grupo fue aprobado por el Comité Ejecutivo de la ILAE en el 28º Congreso

Internacional de Epilepsia celebrado en Budapest del 28 de Junio al 2 de Julio de 2009 y ha sido publicado recientemente ⁽¹³⁶⁾.

En dicho informe se enfatiza la escasez de datos de buena calidad sobre el pronóstico a largo plazo de la epilepsia e indica que la definición propuesta no debe considerarse como definitiva, sino como una opinión de consenso que debe ser probada en estudios prospectivos rigurosamente diseñados y revisada a medida que se obtengan nuevas evidencias.

El grupo de trabajo resalta que cualquier definición de epilepsia resistente a fármacos debe ser entendida y aplicada en el contexto del empleo que se le va a dar, ya que diferentes propósitos pueden requerir distintas definiciones. El objetivo principal de esta definición de consenso es mejorar el cuidado de los pacientes y facilitar la investigación clínica. Al establecer unos criterios mínimos para la definición de epilepsia resistente a fármacos se pretende que estos sirvan como una definición de trabajo pragmática y aplicable en el quehacer clínico diario. En opinión del grupo de trabajo, cuando un paciente cumple los criterios de epilepsia resistente a fármacos debería revisarse cuidadosamente su diagnóstico y tratamiento, preferiblemente en un centro de referencia para el tratamiento de la epilepsia.

Además, al aplicar una única definición de epilepsia resistente a fármacos, tanto médicos como pacientes pueden tomar conciencia del tipo de información que debería ser recogida durante la consulta médica y que esta quede reflejada de forma clara en la historia clínica de cada paciente.

Según se establece en el informe, los destinatarios principales de la definición son los médicos, en todos los niveles de asistencia sanitaria, (incluyendo médicos de atención primaria, neurólogos generales y epileptólogos) involucrados directamente en el cuidado de pacientes con epilepsia. En opinión del grupo de trabajo, al recoger la información apropiada sobre la respuesta al tratamiento, la definición puede ayudar a los clínicos no familiarizados con la epilepsia refractaria a reconocer a estos pacientes, con objeto de proceder a una rápida derivación a centros especializados para su evaluación. Otros destinatarios son los investigadores, ya que la adopción de una definición de consenso facilitará la comparación y la síntesis de los resultados de los diferentes estudios. La definición puede también ser útil para los pacientes y sus cuidadores, así como para otros grupos de profesionales con interés en el tema, como científicos, gobiernos, legisladores, administradores de cuidados sanitarios, aseguradoras, educadores y empleados.

3.7.2 Marco de la definición

La definición comprende dos niveles. El nivel 1 aporta un esquema general para categorizar el resultado de cada intervención terapéutica (tanto farmacológica como no farmacológica), para lo cual se deben considerar un conjunto mínimo de datos sobre dicha intervención. Las categorías generales para clasificar el resultado de una determinada intervención terapéutica son “libre de crisis”, “fracaso del tratamiento” e “indeterminado”. El nivel 1 conforma la base para el nivel 2, que proporciona el núcleo de la definición de epilepsia resistente a fármacos y que se basa en el número de intentos terapéuticos que han tenido como

resultado un “fracaso del tratamiento” (según se define en el nivel 1). Esta definición puede ser adaptada, cuando sea necesario, para propósitos o escenarios clínicos específicos.

3.7.3 Nivel 1: categorización del resultado de una intervención terapéutica

Hay muchas dimensiones a la hora de valorar la respuesta de un paciente a una intervención terapéutica. El esquema de categorización debe ser simple y práctico, más que exhaustivo, para facilitar su utilización en una amplia gama de situaciones clínicas y de investigación. Por tanto, el esquema propuesto contiene las dos dimensiones clínicamente más relevantes, como son el control de las crisis y la aparición de efectos adversos como se muestra en la tabla 11. La clasificación del resultado de una intervención terapéutica se basa en si consigue que el paciente quede libre de crisis (categoría 1: libre de crisis) o no (categoría 2: fracaso del tratamiento). Para poder ser clasificada en cualquiera de estas dos categorías, la intervención debe ser “apropiada” y “adecuada”, conceptos que se definen más adelante. Por otro lado, el resultado de la intervención terapéutica puede quedar “indeterminado” (categoría 3). Cada categoría se subdivide posteriormente en A, B y C según el resultado en relación a los efectos adversos (tabla 11). A pesar de que esta subclasificación no contribuye a la definición de resistencia a fármacos, ha sido incluida ya que hay una diferencia radical entre estar en la categoría “libre de crisis” sin ningún efecto adverso o estar “libre de crisis” a expensas de importantes efectos adversos de la medicación.

Tabla 11. Categorización del resultado de una intervención terapéutica

| Resultado del tratamiento | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Control de las crisis | Presencia de efectos adversos | Categorización del resultado |
| 1. Libre de crisis | A. No | 1A |
| | B. Si | 1B |
| | C. Indeterminado | 1C |
| 2. Fracaso del tratamiento | A. No | 2A |
| | B. Si | 2B |
| | C. Indeterminado | 2C |
| 3. Indeterminado | A. No | 3A |
| | B. Si | 3B |
| | C. Indeterminado | 3C |

Intervención apropiada

Para que una intervención terapéutica sea considerada válida en el esquema terapéutico de un paciente, ésta debe ser “apropiada” para la epilepsia y tipo de crisis del paciente. Una intervención “apropiada” debe previamente haberse mostrado como efectiva, preferiblemente en estudios controlados y aleatorizados, que proporcionan el mayor nivel de evidencia.

En lugar de listar todas las intervenciones “apropiadas”, se sugiere que cada cual justifique sus elecciones en este sentido. Por ejemplo, la etosuximida no se considera generalmente una intervención adecuada para las crisis focales. Por lo tanto, un ensayo terapéutico con este fármaco en un paciente con una epilepsia focal no debería contar a la hora de definir la epilepsia como “resistente a fármacos”.

Intervención “adecuada/informativa” versus “no informativa”

Para que la valoración del resultado de una intervención terapéutica sea válida, además de ser “apropiada” debe haber sido aplicada “adecuadamente”. En general esto requiere la aplicación de la intervención a una dosis adecuada y durante un tiempo suficiente. Este puede no ser el caso en algunas circunstancias, por ejemplo cuando un fármaco es suspendido antes de alcanzar el intervalo de dosis clínicamente efectivo debido a la aparición de efectos adversos. Aunque el fármaco haya fracasado, el fracaso no se ha debido a falta de eficacia en el control de las crisis. Este resultado puede tener poca relación con la

eficacia de otros fármacos antiepilépticos y generalmente no se considera parte de la “resistencia a fármacos”. En estas situaciones el resultado de la intervención en relación al control de las crisis debe ser categorizado como “indeterminado”. Si el paciente se pierde en el seguimiento antes de evaluar el resultado de la intervención, entonces tanto el control de las crisis como la presencia de efectos adversos deben ser considerados como “indeterminados”.

Dada la gran variación interindividual de las dosis requeridas para alcanzar el estado libre de crisis, es difícil definir rígidamente “el intervalo de dosis clínicamente efectivo”, y aún es más complejo si se tienen en cuenta otros múltiples factores internos y externos, como por ejemplo si el antiepiléptico se usa en monoterapia o politerapia, la edad del paciente o la presencia de daño hepático o renal que pueden afectar al aclaramiento del fármaco.

La tabla 12 enumera el mínimo conjunto de datos requeridos para determinar si un ensayo de una intervención terapéutica es informativa en un paciente concreto. En ausencia de estos datos, la respuesta a la intervención debe ser clasificada como “indeterminada”.

Tabla 12. Datos requeridos para determinar si un ensayo terapéutico puede ser clasificado como “adecuado”

Naturaleza de la intervención. Por ejemplo: tipo de antiepiléptico, en caso de tratamiento farmacológico.

Modo de aplicación. Por ejemplo: formulación, dosis, intervalo entre dosis y cumplimiento terapéutico.

Duración del tratamiento.

Presencia de crisis epilépticas y efectos adversos durante el ensayo terapéutico.

Optimización de la dosis.

Razón o razones para suspender el tratamiento (en caso que sea aplicable):

- Falta de control de las crisis.
- Efectos adversos.
- Libre de crisis durante un periodo largo de tiempo.
- Motivos psicosociales, por ejemplo, posibilidad de embarazo.
- Razones administrativas, como la pérdida de seguimiento.
- Razones financieras, como no poder pagar el tratamiento.
- Preferencia del paciente o cuidador.
- Otras razones.

Estado “libre de crisis” y “fracaso” del tratamiento

El resultado clínico más relevante de cualquier intervención terapéutica para la epilepsia es permanecer de por vida libre de crisis y sin efectos adversos. Por lo tanto, para cada régimen terapéutico el resultado con respecto a las crisis epilépticas se clasifica como “libre de crisis” (Categoría 1) o “fracaso del tratamiento” (Categoría 2). El término “libre de crisis” se refiere a la ausencia de todas las crisis, incluyendo las auras. No obstante debe reconocerse que el grado de impacto de diferentes tipos de crisis en distintas personas puede ser variable, que su valoración es subjetiva y que será tenido en cuenta por el médico para decidir la actuación más adecuada para el paciente. Por otra parte y de forma práctica, la presencia de cualquier tipo de crisis se considera como un indicador de fracaso del tratamiento para alcanzar el estado “libre de crisis”.

La presencia de crisis que ocurren en relación temporal íntima con un factor externo que podría ser la causa de las mismas, como la falta de sueño, la menstruación o una enfermedad febril intercurrente, plantea un problema para la categorización del resultado de una intervención terapéutica, ya que la asociación causal entre este factor externo y las crisis es a menudo incierta. De forma general, la presencia de crisis en esas circunstancias debe valorarse como fracaso del tratamiento. Sin embargo, la recurrencia de crisis en un contexto de poca adherencia al tratamiento no debe ser catalogada como fracaso del tratamiento.

Para decidir lo que constituye un adecuado periodo de tiempo sin crisis para considerar a un paciente como “libre de crisis” se deben de tener

en cuenta dos factores principales. En primer lugar, el tiempo de seguimiento requerido para poder valorar si una determinada intervención terapéutica ha tenido un impacto apreciable sobre la recurrencia de las CE depende de la frecuencia de las CE antes de la intervención. Por ejemplo, no debe sorprender que un paciente que sólo haya tenido una crisis en el año anterior permanezca libre de crisis en los siguientes 6 meses después de comenzar una nueva intervención terapéutica. Sería prematuro e injustificado pensar que esta intervención terapéutica es la responsable de que el paciente esté libre de crisis. “La regla del tres” puede ser utilizada en estas circunstancias. Para tener un 95% de certeza de que la frecuencia de CE ha disminuido en un determinado paciente se necesita una duración del periodo libre de crisis que sea al menos tres veces el intervalo más largo entre las crisis ocurridas antes de comenzar una nueva intervención terapéutica. Por ejemplo, si antes de iniciar un nuevo régimen terapéutico un paciente presenta un intervalo entre crisis de 6 meses, se requerirá un periodo libre de CE de al menos 18 meses para determinar con seguridad que esa frecuencia de crisis es menor que la previa a la intervención terapéutica. Se recomienda emplear como indicador de una respuesta positiva al tratamiento un periodo de tiempo de tres veces el intervalo entre crisis más largo. Dado que la iniciación o cambio de un régimen terapéutico no está a menudo indicado para crisis que ocurren menos de una vez al año, el intervalo más largo entre crisis preintervención debería ser determinado a partir de las crisis que hayan ocurrido en los doce meses previos. En la práctica, el intervalo entre crisis se debe determinar según la frecuencia con la que dos o más crisis han ocurrido. Obviamente, para determinar el intervalo intercrisis previo a la intervención, deben ser documentadas dos o

más crisis, por lo tanto éste no puede ser calculado en un paciente tratado tras una única crisis.

La otra consideración importante es la necesidad de documentar respuestas sostenidas al tratamiento clínicamente significativas. Estudios que incluyen pacientes tratados médica o quirúrgicamente muestran que un periodo libre de crisis de al menos 12 meses es el único resultado relevante asociado a una mejora en la calidad de vida. En cambio, en otro estudio poblacional, los pacientes con una o más crisis en los últimos 2 años presentaban niveles más altos de ansiedad y depresión, una mayor percepción del estigma y del impacto de la epilepsia y menores tasas de empleo que aquellos que estaban libres de crisis. En muchos países la presencia de una crisis al año implica restricciones a la hora de conducir. Por tanto, hay consenso en que el intervalo libre de crisis debe ser de al menos de 12 meses.

Basándose en las consideraciones previas, se define **“libre de crisis”** (resultado de categoría 1) como libre de crisis epilépticas durante un mínimo de tres veces el intervalo entre crisis más largo preintervención (determinado a partir de las crisis ocurridas en los últimos 12 meses) o 12 meses, lo que sea más largo. Por otro lado, **“fracaso del tratamiento”** (resultado de categoría 2) se define como la recurrencia de las crisis epilépticas después de una intervención terapéutica que ha sido adecuadamente aplicada (según se define previamente). Si un paciente ha permanecido libre de crisis durante un periodo de tiempo de tres veces el intervalo entre crisis preintervención pero menos de 12 meses, el control de las crisis se categoriza como **“indeterminado”**. Sin embargo si el paciente presenta otra crisis antes de haber transcurrido los 12 meses, el resultado es categorizado como “fracaso del tratamiento”, incluso aunque la frecuencia de crisis haya disminuido

respecto a la basal. Se reconoce que una intervención terapéutica puede llevar a una reducción clínicamente significativa de la frecuencia de crisis (o su gravedad) sin que el paciente quede libre de crisis. La categorización de esta situación puede ser considerada más adelante para su incorporación en este esquema.

Aparición de efectos adversos

Adaptando la definición de la OMS de reacción adversa a fármacos, se define un efecto adverso a cualquier intervención terapéutica para la epilepsia como “cualquier respuesta a una intervención terapéutica que es nociva y no intencionada y que ocurre cuando dicha intervención es aplicada de la forma normalmente utilizada en humanos para el tratamiento de la epilepsia”. Esta definición implica que no haya error en la aplicación de la intervención, una consideración importante que es consistente con el concepto de intervención “apropiada” explicado anteriormente.

La evaluación de los efectos adversos está llena de dificultades y en ocasiones la subjetividad es inevitable. Aspectos críticos en la evaluación de los efectos adversos son la metodología utilizada para detectarlos y cuantificarlos y los criterios aplicados para establecer la relación de causalidad con la intervención aplicada. En particular, el empleo de entrevistas no estructuradas y un examen médico general pueden subestimar los efectos adversos mientras que el uso de listas de comprobación y cuestionarios pueden sobreestimarlos. Algunos efectos adversos importantes, como los efectos de la vigabatrina sobre el campo visual sólo pueden identificarse mediante test de laboratorio especializados. Aunque se

han desarrollado algoritmos para la evaluación de la causalidad, incluso una vez establecida, la evaluación del impacto de un determinado efecto adverso sobre el bienestar del individuo o la calidad de vida puede ser tarea difícil. Sin embargo, en la mayoría de las situaciones clínicas, tras una evaluación médica puede derivarse un juicio razonablemente objetivo basado en los resultados de la exploración física y la entrevista con el paciente y sus familiares, sugiriéndose que tal juicio se aplique para la determinación de la presencia o ausencia de efectos adversos ante una determinada intervención.

Otros aspectos del resultado

De forma práctica, no se han incluido en este esquema otras dimensiones del resultado al tratamiento. No obstante se reconoce su importancia y podrían ser incorporadas en futuras publicaciones. Estos aspectos pueden incluir factores psicosociales y nivel de satisfacción de los pacientes. En investigación se han desarrollado y empleado ampliamente varias escalas de calidad de vida. Desde una perspectiva de la atención centrada en el paciente, la satisfacción de éste ante una determinada intervención debe ser el objetivo final para su determinación como éxito o fracaso. La satisfacción del paciente va más allá del control de las crisis, los efectos adversos o puntuaciones en escalas de calidad de vida y está influenciada por una amplia gama de variables internas y externas tales como, por ejemplo, en el caso de la cirugía de la epilepsia, las expectativas preoperatorias, el resultado postoperatorio, la capacidad para abandonar el rol de enfermo posteriormente y obtener empleo, así como la percepción de éxito. Aunque la evaluación de la satisfacción del paciente en una sola

intervención es compleja, se ha evaluado con éxito la utilización de escalas sencillas, de un solo ítem, escalas de calificación con pocos elementos, dicotómicas si/no o de graduación. Los médicos deben animarse a utilizar estas medidas en la evaluación de los pacientes para valorar el éxito o el fracaso de una intervención y la toma de decisiones clínicas.

3.7.4 Nivel 2: definición de epilepsia resistente a fármacos

La respuesta a fármacos de la epilepsia de un paciente debe considerarse como un proceso dinámico más que como un estado fijo. En lugar de ser constante, el curso de la epilepsia en ocasiones fluctúa, y cambios aparentes en la respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos pueden representar simplemente cambios en la fisiopatología de la enfermedad de base. La clasificación de la epilepsia de un paciente como epilepsia resistente a fármacos en un determinado momento es válida únicamente para el momento de la evaluación y no implica necesariamente que el paciente no alcance nunca el estado libre de crisis con sucesivos cambios terapéuticos.

El número de fármacos antiepilépticos que deben haber fracasado para definir la epilepsia como resistente a fármacos fue ampliamente debatido por el grupo de trabajo. En cualquier definición de refractariedad se asume implícitamente que es muy improbable que el estado libre de crisis se alcance con posteriores regímenes terapéuticos. Por tanto, cualquier definición de refractariedad debe estar basada en la valoración de la probabilidad de remisión posterior tras el fracaso de un fármaco. Idealmente la evidencia debe derivar de grandes estudios prospectivos

poblacionales con un seguimiento prolongado que incluyan niños y adultos en el momento del diagnóstico o inicio del tratamiento y debería estar basada en la valoración del resultado después del fracaso de sucesivos esquemas terapéuticos. Sin embargo pocos estudios en la literatura cumplen estos requisitos. Varios estudios observacionales de cohortes en pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico en adultos y niños sugieren que una vez que han fracasado dos intentos terapéuticos apropiados, la probabilidad de alcanzar el estado libre de crisis con subsiguientes regímenes terapéuticos es modesta. Estudios recientes parecen sugerir que todavía una proporción de estos pacientes alcanzará el estado libre de crisis con subsiguientes regímenes terapéuticos, pero estos trabajos son retrospectivos y no tienen en cuenta las razones del fracaso terapéutico, lo cual puede ser indicativo de que el fármaco no se ha aplicado adecuadamente. Un reciente estudio prospectivo realizado en niños, muestra que después del fracaso de dos regímenes terapéuticos, muchos pacientes alcanzan periodos libres de crisis con subsiguientes regímenes, aunque una remisión duradera sigue siendo difícil.

Tras una deliberación cuidadosa de la evidencia disponible la definición propuesta para propósitos operacionales es la siguiente:

La “epilepsia resistente a fármacos” puede definirse como el fracaso de dos ensayos adecuados de dos regímenes terapéuticos con fármacos antiepilépticos tolerados y apropiadamente escogidos y empleados (ya sea en monoterapia o en combinación) para lograr un estado libre de crisis sostenido.

Debe destacarse que el consenso tomado para adoptar el fracaso de dos (en lugar de un número mayor) regímenes de fármacos antiepilépticos en la definición de epilepsia resistente representa una hipótesis que puede ser sometida a valoración y dirigida a evitar una demora innecesaria en la evaluación de los pacientes, que puede ser revisada a medida que se disponga de datos de mayor calidad.

Además del número de fármacos antiepilépticos fracasados, otros dos elementos se incluyen habitualmente en la definición de “epilepsia resistente a fármacos”, la frecuencia de las crisis y la duración del seguimiento. En la definición propuesta “fracaso” y “estado libre de crisis” se definen a su vez en el nivel 1 (categorización del resultado de una intervención terapéutica), el cual ya incorpora la frecuencia de crisis y la duración del tratamiento, de modo que criterios separados para estos elementos se consideran redundantes. Aplicando la categorización del resultado de la intervención, la resistencia a fármacos se define como un resultado de categoría 2 para el ensayo terapéutico con al menos dos fármacos antiepilépticos (en monoterapia o en combinación) sin un resultado de categoría 1 para el fármaco que está tomando actualmente el paciente. La resistencia a fármacos debe ser definida únicamente con ensayos terapéuticos informativos, esto es, que cada fármaco debe haber sido escogido apropiadamente y aplicado adecuadamente y que ninguno de los resultados que contarán para declarar el fracaso de dos fármacos sea “indeterminado”. En otras palabras, en algunos pacientes pueden “fracasar” muchos fármacos antiepilépticos antes del fracaso de dos que sean “apropiados” e “informativos”.

3.7.5 Epilepsia que responde a fármacos y fluctuación aparente en la respuesta a fármacos

De la definición del nivel 1, se sigue que la epilepsia de una persona puede ser clasificada como “epilepsia con buena respuesta a fármacos” si ésta alcanza un resultado de categoría 1 al régimen antiepiléptico actual, es decir, ha permanecido libre de crisis durante un mínimo de 3 veces el período entre crisis pretratamiento más largo o durante 12 meses, lo que sea más mayor.

A lo largo de la evolución de la enfermedad, la epilepsia puede seguir un curso fluctuante, de modo que un determinado paciente puede no cumplir los criterios de la definición ni para “epilepsia resistente a fármacos” ni para “epilepsia con buena respuesta a fármacos”. En esas circunstancias la respuesta a fármacos de la epilepsia se clasifica temporalmente como “indefinida”. Por ejemplo, esto ocurriría en un paciente diagnosticado recientemente en el que no ha pasado un periodo de tiempo suficiente para clasificarlo como libre de crisis o en un paciente en el que ha fracasado únicamente un ensayo terapéutico informativo.

Otros escenarios que plantean dificultades en la clasificación ocurren cuando parece haber un cambio en la respuesta de la epilepsia durante su curso. En estos casos la clasificación debe ser revisada. Por ejemplo, un paciente con “epilepsia resistente a fármacos” deja de tener crisis tras la administración de un nuevo régimen terapéutico pero no ha transcurrido el periodo de tiempo suficiente para ser clasificado como “libre de crisis”. Se propone que el resultado para ese determinado régimen terapéutico (nivel 1) sea clasificado como “indeterminado” y la clasificación de la respuesta a

fármacos de la epilepsia (nivel 2) se mantenga como “resistente a fármacos” hasta que no transcurra el tiempo suficiente para reclasificar la epilepsia como epilepsia con “buena respuesta a fármacos” (es decir, libre de crisis durante al menos 3 veces el intervalo entre crisis pretratamiento más largo o 12 meses, lo que sea mayor).

El caso contrario es la recurrencia de las crisis en un paciente “libre de crisis”. En este caso la epilepsia no puede ser clasificada como “epilepsia con buena respuesta a fármacos”, pero sólo puede ser clasificada como “resistente a fármacos” si subsiguientemente cumple los criterios para ello. Se propone que si únicamente se ha producido una recurrencia, el resultado del fármaco individual (nivel 1) se clasifique como “indeterminado” y la respuesta a fármacos de la epilepsia (nivel 2), como “indefinida”. Si recurren dos crisis, la respuesta al fármaco individual se clasificará como “fracaso del tratamiento” y la respuesta a fármacos de la epilepsia como “indefinida”. Si un régimen terapéutico adicional (aplicado adecuadamente) fracasa, la epilepsia se reclasificará como “resistente a fármacos”. Si este mismo paciente no presenta crisis durante tres veces el intervalo de tiempo entre crisis o durante un año, lo que sea mayor, la epilepsia se redefinirá como “epilepsia con buena respuesta a fármacos”. Se propone que este abordaje de la clasificación también se aplique en aquellos escenarios donde la epilepsia ha sido resistente a fármacos antes de que el paciente permaneciera en el estado libre de crisis. Dada la escasez de estudios sobre la evolución temporal de la epilepsia en estos casos, se reconoce que este abordaje de la clasificación es empírico y que su validez debe ser demostrada en estudios prospectivos.

3.7.6 Aplicación de la definición en escenarios específicos

Se recomienda la aplicación de la definición tanto en los diversos escenarios clínicos como en investigación. Por ejemplo, el núcleo de la definición puede ser aplicado, tras ser adaptado, para seleccionar pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia o para ser derivados a un centro de referencia para una evaluación más exhaustiva. Obviamente, tanto la evaluación prequirúrgica como la cirugía implican riesgos, la decisión de ofrecer tratamiento requiere un análisis individual de los riesgos y beneficios que incluya la valoración del posible éxito de subsiguientes regímenes terapéuticos. La definición propuesta también tiene implicaciones para el diseño de ensayos clínicos aleatorizados y debería ser útil para la selección de pacientes para estos estudios, en los cuales los criterios para considerar a un paciente como resistente a fármacos están a menudo escasamente descritos. En esta situación, una definición estandarizada de epilepsia resistente a fármacos es importante para asegurar que los resultados de los diferentes estudios son comparables. Sería particularmente importante disponer de una clara documentación de los fármacos antiepilépticos que fracasaron previamente en el control de las crisis, excluyendo aquellos ensayos “no informativos” y explicando las razones para el fracaso.

3.7.7 Conclusión

El desarrollo de esta definición de consenso se debe a la creciente necesidad, tanto en la práctica clínica habitual como para la investigación, de adoptar un lenguaje común dirigido a reconocer a los pacientes con epilepsia resistente a fármacos y aumentar sus opciones terapéuticas. La definición intenta describir la respuesta individual de cada régimen terapéutico pero no evalúa los posibles factores determinantes. Sin embargo, es de esperar que la adopción de una definición común de epilepsia resistente a fármacos por los investigadores facilite la identificación de dichos factores. Durante el proceso de elaboración de la definición se ha sido consciente de las deficiencias de base del conocimiento e inevitablemente se han hecho asunciones inevitables que requieren investigación y validación en estudios posteriores. En particular, hay una necesidad de documentar mejor el patrón a menudo fluctuante de la recurrencia de las crisis epilépticas y del curso en el tiempo de la respuesta al tratamiento de los pacientes recientemente diagnosticados. La definición propuesta no intenta ser una prescripción sino que representa un marco de trabajo. Tanto los médicos que se dedican a la práctica clínica como los investigadores deben aplicar su propio juicio en la interpretación de los principios descritos en este informe cuando se aplique la definición en diferentes escenarios. Algunos ejemplos de cómo aplicar la definición en varios escenarios clínicos se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Ejemplos de cómo aplicar la definición de “epilepsia resistente a fármacos” en diferentes escenarios clínicos

| Historia del paciente | Nivel 1. Resultado del tratamiento | Nivel 2. Respuesta a fármacos de la epilepsia | Notas |
|--|--|---|--|
| Un paciente tiene una CE en enero de 2006 y dos CE en octubre de 2006. Después de comenzar el tratamiento en noviembre 2006 ha permanecido libre de CE durante 30 meses, sin efectos adversos. | Libre de crisis (Cat. IA) | Epilepsia con buena respuesta a fármacos | El intervalo más largo entre crisis fue de 9 meses (enero-octubre 2006). El paciente no ha tenido crisis durante más de tres veces el intervalo entre crisis y durante más de 12 meses. |
| Paciente de 16 años, que comenzó tratamiento con valproato hace 2 años tras presentar 2 crisis en seis meses. Ha estado libre de crisis desde entonces pero algo sedada. Tiene una historia previa de cuna crisis afebril a los 6 años de edad. | Libre de crisis (Cat. IB) | Epilepsia con buena respuesta a fármacos | El intervalo entre crisis antes de iniciar el tratamiento fue de 6 meses. La paciente no ha tenido crisis durante más de tres veces el intervalo entre crisis y durante más de 12 meses. La crisis que tuvo a los 6 años de edad (fue más de 12 meses antes de iniciar el tratamiento) no es relevante para determinar la respuesta a fármacos de su epilepsia en el momento actual. |
| Varón de 40 años, diagnosticado de epilepsia parcial hace 20 años. El paciente cuenta: “estuve en tratamiento con fenitoina durante poco tiempo, no funcionó y me la quitaron”. Después, se realizó un intento terapéutico adecuado con carbamazepina, pero continuó con crisis mensuales. Se añadió al tratamiento levetiracetam hace un año de forma adecuada. Ahora tiene una crisis cada tres meses. | Primer fármaco: indeterminado (Cat. 3C). Dos fármacos: fracaso del tratamiento (Cat. 2). | Epilepsia resistente a fármacos | El resultado del tratamiento con fenitoina fue indeterminado por la falta de datos. Sin embargo en él han fracasado dos tratamientos de los cuales se tiene información suficiente y que han sido aplicados apropiadamente. El tratamiento con levetiracetam se considera como fracasado porque a pesar de la disminución en la frecuencia de las crisis, la duración libre de crisis ha sido menor de 12 meses. |
| Paciente que ha iniciado tratamiento con carbamazepina después de dos crisis parciales en 9 meses. El paciente no ha presentado crisis desde hace 12 meses. | Indeterminado (Cat. 3) | Respuesta a fármacos de la epilepsia: “indefinida” | El intervalo entre crisis antes de iniciar el tratamiento era de 9 meses. Aunque el paciente ha permanecido sin crisis durante 12 meses, la duración es menor que tres veces el intervalo previo entre crisis, por tanto el resultado de la respuesta a fármacos de la epilepsia es “indefinido”. |
| Paciente de 16 años que ha iniciado tratamiento con carbamazepina una semana después de haber presentado una crisis tónico-clónica, con una historia de mioclonias en los últimos 3 meses. Las mioclonias empeoraron después de 2 meses con carbamazepina (800mg/día). El EEG posterior mostró polipunta-onda generalizadas. Fue diagnosticada de epilepsia mioclónica juvenil y su tratamiento fue sustituido por lamotrigina que fue suspendida a las 2 semanas por la aparición de una erupción cutánea (dosis 50mg/día). Ahora toma valproato 2g/día desde hace 3 meses y las mioclonias continúan de forma ocasional. | Primer fármaco: inapropiado. Segundo fármaco : indeterminado (Cat. 3B) Fármaco actual: fracaso del tratamiento (Cat. 2) | Respuesta a fármacos de la epilepsia: “indefinida” | Se sabe que la carbamazepina exacerba las mioclonias y en este caso no se considera el tratamiento adecuado para la epilepsia de la paciente. La lamotrigina y el valproato son tratamientos adecuados, pero el resultado del tratamiento con lamotrigina es “indeterminado” porque fue suspendida por un efecto adverso durante su introducción antes de llegar a una dosis óptima. Por lo tanto en el paciente, hasta el momento, sólo ha fallado un único fármaco (valproato) por lo que la respuesta a fármacos de la epilepsia queda como “indefinida”. |

Introducción

| | | | |
|---|--|---|---|
| Paciente que tiene más de una crisis diaria durante 3 meses a pesar del tratamiento con cuatro antiepilépticos apropiados. Actualmente el paciente está tomando un fármaco. | Tres fármacos anteriores y el fármaco actual: fracaso del tratamiento (CAT. 2) | Epilepsia resistente a fármacos | En el paciente han fracasado dos o más esquemas terapéuticos apropiados. |
| Después de añadir otro fármaco, el paciente anterior no ha presentado crisis durante 8 meses. | Cuatro fármacos anteriores: fracaso del tratamiento (Cat. 2) Fármaco actual: indeterminado (Cat. 3) | Epilepsia resistente a fármacos | El resultado del tratamiento con el nuevo fármaco es “indeterminado” y la epilepsia continúa siendo resistente porque el paciente no ha permanecido 12 meses sin crisis. |
| Durante el seguimiento posterior el paciente no ha tenido crisis durante 24 meses. | Cuatro fármacos anteriores: fracaso del tratamiento (Cat. 2) Fármaco actual: libre de crisis (Cat. 1) | Epilepsia con buena respuesta a fármacos | El paciente no ha presentado crisis durante tres veces el intervalo entre crisis, previas al tratamiento y durante más de 12 meses. |
| El paciente anterior ha tenido 2 crisis en un mes. | Cuatro fármacos anteriores y el fármaco actual: fracaso del tratamiento (Cat. 2) | Respuesta a fármacos de la epilepsia: “indefinida” | El paciente no ha permanecido libre de crisis por lo que el tratamiento con el último fármaco añadido ha fallado. Después de haber alcanzado el estado “libre de crisis” se inicia de nuevo la valoración de la respuesta a fármacos de la epilepsia, por lo que en la actualidad la epilepsia no cumple criterios de resistencia a fármacos (hasta que al menos falle otro tratamiento después de la recaída). |
| Dos antiepilépticos más se han añadido al tratamiento, apropiado y a dosis adecuadas pero el paciente anterior continúa con una crisis mensual. | Cuatro fármacos anteriores y los tres actuales: fracaso del tratamiento | Epilepsia resistente a fármacos | Después de la recaída del paciente han fallado más de dos ensayos terapéuticos adecuados y apropiados. |

3.7.8 Glosario

-Efecto adverso: cualquier respuesta a una intervención terapéutica que es nociva e indeseada y que ocurre cuando esta intervención es aplicada de la manera en la que normalmente se usa en humanos para una determinada terapia o enfermedad.

-Intervención apropiada: intervención que ha demostrado ser segura y efectiva en estudios diseñados y documentados adecuadamente.

-Respuesta al tratamiento: si la epilepsia es resistente a fármacos, presenta buena respuesta al tratamiento o ninguna de las dos (indefinida).

-Epilepsia resistente a fármacos: epilepsia en la cual las crisis persisten y es improbable que se alcance el estado libre de crisis con sucesivas intervenciones terapéuticas. La definición propuesta en este trabajo es “fracaso de dos ensayos terapéuticos adecuados, bien tolerados y apropiadamente escogidos (tanto en monoterapia como en combinación) para alcanzar el estado libre de crisis”.

-Epilepsia con buena respuesta al tratamiento: epilepsia en la cual el paciente con un determinado régimen terapéutico se encuentra libre de crisis durante un mínimo de tres veces el intervalo entre crisis anterior o durante 12 meses, lo que sea mayor.

-Intervención: sustancia, dispositivo o acción aplicada a un paciente con epilepsia con el objetivo principal de reducir o prevenir la aparición de crisis.

-Libre de crisis: libre de toda clase de crisis durante 12 meses o tres veces el intervalo entre crisis antes de la intervención, lo que sea más largo.

-Fracaso del tratamiento: resultado en el cual el paciente no alcanza el estado libre de crisis después de una intervención terapéutica bien documentada.

-Resultado del tratamiento: efecto de una intervención categorizado según la recurrencia o no de las crisis.

-Respuesta al tratamiento indefinida: la respuesta a fármacos de la epilepsia, no puede ser clasificada ni como buena respuesta al tratamiento ni como resistente a fármacos.

-Resultado indeterminado: situación en la cual no hay información suficiente para determinar el resultado de la intervención en términos del control de las crisis, presencia de efectos adversos o ambos.

-Ensayo no bien documentado: intervención terapéutica en la cual no hay suficiente información para determinar ni para clasificar el resultado de un determinado régimen terapéutico en un determinado paciente.

CAPÍTULO II:

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

El conocimiento de la probabilidad de remisión y recurrencia de las crisis epilépticas facilita tanto el manejo clínico como la información continuada al paciente y a sus familiares acerca de la evolución y expectativas de futuro de la enfermedad.

Tras el inicio de un tratamiento con un FAE, la persistencia de las crisis obliga a plantear modificaciones en el abordaje terapéutico. El cambio de un FAE por otro puede provocar en algunos casos tanto un empeoramiento de las crisis como la aparición de nuevos efectos adversos. Es por tanto importante conocer las probabilidades de éxito de los sucesivos regímenes terapéuticos con objeto de optimizar la utilización de los recursos terapéuticos disponibles. Por otra parte, la cuestión de la probabilidad de respuesta a los sucesivos regímenes terapéuticos tiene una clara relación con la definición de la epilepsia resistente a fármacos.

La mayoría de los pacientes epilépticos responden bien a los FAEs. Sin embargo, algunos pacientes no lo hacen adecuadamente y desarrollan lo que se conoce como epilepsia intratable, refractaria o resistente a fármacos.

La epilepsia resistente a fármacos supone un gran impacto sobre la calidad de vida del paciente y la de su familia e implica importantes costes para el sistema sanitario, derivados de la necesidad de nuevas exploraciones complementarias, tratamientos e ingresos hospitalarios. Por tanto, es importante conocer la incidencia de la epilepsia resistente a fármacos. Sin

embargo, en los estudios sobre este tema, se han empleado diferentes definiciones de epilepsia refractaria o resistente a fármacos, lo cual dificulta su comparación.

La definición de epilepsia resistente a fármacos es una cuestión importante, que puede modificar no sólo la incidencia obtenida, sino también las características clínicas de los pacientes considerados como refractarios y la probabilidad de que éstos, con las sucesivas intervenciones terapéuticas, entren finalmente en remisión y dejen de ser considerados como resistentes a fármacos.

Recientemente, la ILAE (Internacional League Against Epilepsy) ha publicado una nueva definición de consenso que hace referencia a lo que debe considerarse éxito o fracaso de un determinado régimen terapéutico y a lo que debe entenderse por epilepsia resistente a fármacos. La ILAE es una asociación internacional cuyas propuestas de clasificación acostumbran a tener una amplia repercusión en la forma en que la comunidad científica internacional entiende las cuestiones relacionadas con la epilepsia. Resulta por tanto de gran relevancia realizar un estudio epidemiológico sobre la cuestión de la respuesta a sucesivos regímenes terapéuticos y la incidencia, características y evolución de la epilepsia resistente a fármacos, utilizando la nueva definición de la ILAE.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es el estudio de la epilepsia resistente a fármacos empleando para ello la nueva definición de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). Este objetivo general se concreta en los siguientes apartados:

1. Estudio detallado del curso y eficacia del primer régimen terapéutico.
2. Determinación de la eficacia del segundo y sucesivos regímenes terapéuticos.
3. Determinación de la probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos.
4. Estudio descriptivo de las características clínicas de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos.
5. Estudio de la evolución temporal de la epilepsia resistente a fármacos.

CAPÍTULO III:

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL TRABAJO

Estudio observacional de cohortes prospectivo.

2. DEFINICIONES Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

De acuerdo con las recomendaciones de la ILAE, para la realización del presente trabajo se han utilizado las siguientes definiciones.

Crisis epiléptica (CE)

Manifestación clínica que presumiblemente es el resultado de una descarga anormal y excesiva de un grupo de neuronas cerebrales⁽⁴⁾. Varias crisis en un intervalo de 24 horas se consideraron como una única CE denominada **crisis epiléptica múltiple**. Se definió **estado epiléptico** como una CE de más de 30 minutos de duración o varias CE sin recuperación de la consciencia entre ellas que se prolongan, en conjunto, durante más de 30 minutos⁽⁴⁾.

Crisis epiléptica provocada (sintomática aguda u ocasional)⁽⁴⁾

Se denominaron CE provocadas aquellas CE que ocurren en relación temporal íntima con un factor precipitante próximo conocido,

como un trastorno sistémico agudo (metabólico o tóxico) o una afección aguda del SNC (traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular agudo o infección del SNC). Dentro de este grupo se incluyen las convulsiones febriles.

Las causas y condiciones necesarias para considerar una CE como provocada, de acuerdo con los criterios de la ILAE, se recogen en la siguiente relación:

- ***TCE:*** CE en los primeros 7 días después de un TCE.
- ***Accidente cerebrovascular:*** CE durante los primeros 7 días después de un accidente cerebrovascular.
- ***Infección del SNC:*** CE en el curso de una infección activa del SNC.
- ***Tumor del SNC:*** CE como síntoma de debut de un tumor del SNC.
- ***Postcirugía intracraneal:*** CE en el postoperatorio inmediato de una intervención neuroquirúrgica intracraneal.
- ***Tóxicas:*** CE durante el tiempo de exposición a drogas (p.ej cocaína), fármacos (p.ej. aminofilina), tóxicos ambientales (CO, plomo, organofosforados) o alcohol.
- ***Deprivación:*** CE en asociación con deprivación de alcohol o drogas (p.ej barbitúricos, benzodiazepinas).

- **Metabólicas:** CE relacionadas con trastornos sistémicos, p.ej. trastornos electrolíticos, hipoglucemia, uremia, anoxia cerebral y eclampsia.
- **Fiebre:** CE que ocurren con fiebre en ausencia de una infección del SNC (*convulsiones febriles*).
- **Múltiples causas:** CE ocurridas por concomitancia de varias situaciones.
- **Indefinidos:** CE que ocurren en el contexto de cualquier otra situación no definida.

Crisis epiléptica no provocada⁽⁴⁾

Se denominaron CE no provocadas aquellas CE ocurridas en ausencia de un factor desencadenante conocido próximo en el tiempo. Del mismo modo que para las CE provocadas, existe una relación de causas y condiciones que deben cumplir las CE no provocadas para ser consideradas como tales:

- **TCE:** CE que ocurren más de una semana después de un TCE y que cumplen al menos uno de los siguientes criterios:
 - Traumatismo craneal abierto, incluyendo cirugía cerebral.
 - Traumatismo craneal cerrado con hematoma intracraneal, contusión hemorrágica o déficit neurológico focal.

- Fractura deprimida o pérdida de consciencia o amnesia postraumática de más de 30 minutos de duración.
- ***Accidente cerebrovascular:*** CE que ocurre más de una semana después de un accidente cerebrovascular.
- ***Infeción o infestación del SNC:*** CE ocurrida como secuela de una infección o infestación parasitaria del SNC, incluyendo las del periodo pre y perinatal.
- ***Factores de riesgo pre-perinatales:***
 - Alteraciones del desarrollo cerebral.
 - Encefalopatía neonatal severa con déficit motor.
 - Discapacidad intelectual y/o trastorno motor en personas sin etiología definida.
- ***Relacionadas con el alcohol:*** CE en personas con historia de abuso crónico del alcohol, sin evidencia de privación aguda ni de intoxicación, que no cumplen criterios de otra CE o epilepsia sintomática remota.
- ***Estados postencefalopatía:*** CE en personas con historia de encefalopatía tóxica o metabólica.
- ***Más de una de las anteriores.***
- ***Otras:*** CE en situaciones estáticas, no indicadas en la lista, pero claramente asociadas con un mayor riesgo de epilepsia.

- **Trastornos neurológicos progresivos:** neoplasias, infecciones, enfermedades autoinmunes, errores congénitos del metabolismo, enfermedades neurológicas degenerativas.

Epilepsia

Condición caracterizada por la recurrencia (dos o más) de CE no provocadas separadas al menos 24 horas⁽⁴⁾.

Tipos de crisis epilépticas

Las CE se clasificaron, de acuerdo con los criterios de la ILAE de 1981⁽¹⁾, con los datos disponibles a los seis meses de evolución, con objeto de que todos los pacientes fuesen valorados en un mismo momento.

Clasificación etiológica de las epilepsias

Las epilepsias se clasificaron, en función de su etiología, en *idiopáticas*, *criptogénicas* y *sintomáticas remotas*, de acuerdo con las recomendaciones de la ILAE para los estudios epidemiológicos⁽⁴⁾, también en este caso con los datos disponibles en los seis primeros meses de evolución.

En concreto, se consideró *sintomática remota* una epilepsia aparecida en un individuo con una historia previa de encefalopatía estática de origen pre o perinatal o de un insulto neurológico previo

como infección del SNC, accidente cerebrovascular agudo o traumatismo craneal grave. Este grupo incluye por tanto a los pacientes con parálisis cerebral y/o retraso psicomotor global o discapacidad intelectual.

Clasificación por síndromes epilépticos

La clasificación de los pacientes por síndromes epilépticos se realizó de acuerdo con los criterios de la ILAE revisados en 1989⁽³⁾. Dentro de la categoría “*sin crisis inequívocamente parciales o generalizadas*” se incluyeron todos aquellos individuos con crisis aparentemente tónico-clónicas generalizadas y un EEG normal.

Se diagnosticaron además dos síndromes nuevos, no incluidos en esta clasificación: epilepsia benigna del lactante y epilepsia occipital benigna de la infancia de inicio precoz (tipo Panayiotopoulos).

La clasificación se realizó con los datos disponibles 6 meses después del diagnóstico. Para los pacientes con epilepsia resistente a fármacos se efectuó una nueva clasificación con los datos disponibles al final del periodo de estudio.

Clasificación de los hallazgos electroencefalográficos

Los estudios electroencefalográficos, se clasificaron en *normales* o *anormales*. Dentro de esta última categoría se incluyeron alteraciones epileptiformes focales o generalizadas y no epileptiformes (enlentecimiento difuso y focal).

Neuroimagen

La neuroimagen se clasificó en *normal* o *anormal*. Dentro de este último grupo sólo se incluyeron aquellas anomalías que se consideraron etiológicamente relevantes.

Discapacidad intelectual y retraso global del desarrollo

El retraso global del desarrollo se definió como un cociente de desarrollo menor de 70% y la discapacidad intelectual como un cociente de inteligencia menor de 70. Cuando no estuvieron disponibles test formales de inteligencia, el cociente se evaluó clínicamente.

Trastorno motor

Se consideró como trastorno motor la presencia de ataxia, hemiplejía, tetraplejía o diplejía.

Antecedentes familiares de CE no provocadas

Se consideraron antecedentes familiares de CE no provocadas los presentes en parientes de primer grado (padres y hermanos).

Régimen o esquema terapéutico

Se consideró régimen terapéutico cualquier combinación de FAEs en mono o politerapia. Un cambio en la dosis no fue considerado un

cambio en el esquema terapéutico. Para ser tenido en consideración, un régimen terapéutico debía ser apropiado y haber sido aplicado adecuadamente. Estos dos últimos conceptos merecen una aclaración:

- ***Régimen terapéutico apropiado***⁽¹³⁶⁾: aquel que previamente se ha mostrado seguro y eficaz para el tratamiento de un determinado tipo de CE, preferiblemente en estudios controlados y aleatorizados. Por ejemplo, la etosuximida no se considera generalmente una intervención adecuada para las crisis focales. Por lo tanto, un ensayo terapéutico con este fármaco en un paciente con una epilepsia focal no debería contar a la hora de definir la epilepsia como “resistente a fármacos”.
- ***Régimen terapéutico aplicado adecuadamente***⁽¹³⁶⁾: intervención aplicada a una dosis adecuada y durante un periodo de tiempo suficiente. Por ejemplo, si un fármaco se suspendió antes de alcanzar el intervalo de dosis clínicamente efectivo, debido a la aparición de efectos adversos u otras razones, no fue tenido en cuenta.

Categorización del resultado de un régimen o esquema terapéutico

La categorización del “resultado del tratamiento” se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones de la ILAE⁽¹³⁶⁾. Se introdujeron pequeñas modificaciones y especificaciones para adaptar las definiciones a nuestro estudio. El resultado del tratamiento se clasificó en tres categorías (tabla 14):

- **“Libre de CE”**: ausencia de todo tipo de crisis, incluyendo las auras, durante un mínimo de tres veces el intervalo entre crisis más largo previo a una nueva intervención terapéutica (determinado a partir de las crisis ocurridas en los últimos 12 meses) o 12 meses, lo que sea más largo.
- **“Fracaso del tratamiento”**: imposibilidad para alcanzar el estado “libre de CE” con un determinado régimen terapéutico. Se asignó a esta categoría a un paciente cuando se había iniciado un nuevo régimen terapéutico o cuando las crisis recurrieron una o más veces después de iniciar un régimen terapéutico y el intervalo de tiempo para considerar al paciente libre de crisis no había transcurrido.
- **“Indeterminado”**: no se habían producido recurrencias después de iniciar un nuevo régimen terapéutico pero el intervalo libre de CE requerido para considerar al paciente libre de crisis no había transcurrido.

Tabla 14. Categorización del resultado del tratamiento para un determinado régimen terapéutico.

| ¿Recurrieron las crisis después de iniciar un nuevo régimen terapéutico? | ¿Se ha iniciado un nuevo régimen terapéutico? | ¿Ha transcurrido el tiempo necesario* para considerar al paciente libre de crisis? | Categorización del resultado del tratamiento |
|--|---|--|--|
| <i>Si</i> | <i>No</i> | <i>Si</i> | <i>Libre de CE</i> |
| <i>No</i> | <i>No</i> | <i>Si</i> | <i>Libre de CE</i> |
| <i>Si</i> | <i>Si</i> | - | <i>Fracaso del tratamiento</i> |
| <i>Si</i> | <i>No</i> | <i>No</i> | <i>Fracaso del tratamiento</i> |
| <i>No</i> | <i>No</i> | <i>No</i> | <i>Indeterminado</i> |

() 12 meses o 3 veces el intervalo de tiempo más largo entre crisis (determinado por las crisis ocurridas en los últimos 12 meses) antes de iniciar un nuevo régimen terapéutico, lo que sea más largo.*

La adhesión al tratamiento fue evaluada mediante entrevista a los padres en cada consulta. En caso de duda ésta se verificó mediante la determinación de niveles de fármacos antiepilépticos.

Para evaluar la eficacia de un régimen terapéutico no se tuvieron en cuenta las CE relacionadas con los intentos de retirar la medicación. Se consideraron recurrencias relacionadas con los intentos de retirada del tratamiento aquellas que ocurrieron después del inicio de la retirada de la medicación y que no se repitieron después de reiniciar la medicación antiepiléptica.

Respuesta a fármacos de la epilepsia

La categorización de la “respuesta a fármacos de la epilepsia” se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones de la ILAE⁽¹³⁶⁾. Se introdujeron pequeñas modificaciones y especificaciones para adaptar las definiciones a nuestro estudio. Se consideraron tres categorías:

- **“Epilepsia resistente a fármacos”**: fracaso de dos regímenes terapéuticos adecuados (ya sea como monoterapia o en combinación), apropiadamente escogidos y tolerados, para alcanzar el estado “libre de crisis”.
- **“Epilepsia con buena respuesta a fármacos”**: “libre de CE” con el primer o segundo régimen terapéutico.
- **“Indefinida”**: fracaso de un único régimen terapéutico o “resultado del tratamiento” del segundo régimen terapéutico clasificado como “indeterminado”.

Algunas situaciones concretas que precisan de una aclaración:

Cuando un paciente con “epilepsia resistente a fármacos” dejó de tener CE con un nuevo régimen terapéutico antiepiléptico pero todavía no había permanecido sin crisis el tiempo suficiente como para considerarlo “libre de crisis”, el resultado del tratamiento se clasificó como “indeterminado” y la “respuesta a fármacos de la epilepsia” siguió siendo “epilepsia resistente a fármacos”.

Cuando un paciente “libre de CE” presentó una recurrencia (no relacionada con un intento de retirada del tratamiento) el “resultado del tratamiento” en curso se clasificó como “indeterminado” y la “respuesta a fármacos de la epilepsia” como “indefinida”. Si el paciente presentó una segunda recurrencia, el “resultado del tratamiento” se consideró como “fracaso del tratamiento” y la respuesta a fármacos de la epilepsia se consideró como “indefinida”. Si se produjo un segundo “fracaso del tratamiento”, entonces la respuesta a fármacos de la epilepsia se redefinió como “resistente a fármacos”.

3.MATERIAL

3.1 Selección de la cohorte

El Hospital Torrecárdenas es el hospital de referencia de la provincia de Almería. El único laboratorio de EEG y la única unidad de neurología pediátrica de la provincia están localizados en este hospital. Por esta razón, la mayoría de los niños con CE probadas o sospechadas de la provincia son remitidos a este centro. No obstante, algunos niños son atendidos en los otros dos hospitales por decisión de sus padres y/o sus médicos de cabecera. En este último caso los pacientes más difíciles de tratar son también remitidos a la unidad de neuropediatría del Complejo Hospitalario Torrecardenas.

3.2 Criterios de inclusión

En el estudio se incluyeron prospectivamente todos los pacientes menores de 14 años que consultaron por 2 o más CE no provocadas separadas al menos 24 horas en la unidad de Neurología Pediátrica del Hospital Torrecárdenas entre el 1 de Junio de 1994 y el 1 de Mayo de 2008.

3.3 Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con CE limitadas al periodo neonatal, errores innatos del metabolismo, enfermedades neurodegenerativas, aquellos que ya estaban en tratamiento antiepiléptico y aquellos que habían sido evaluados previamente en otros centros. Por lo tanto, todos los pacientes

habían sido remitidos por sus pediatras de atención primaria o habían sido atendidos por primera vez en el servicio de urgencias de nuestro hospital.

4. MÉTODOS

4.1 Método clínico

4.1.1 Evaluación inicial

Todos los pacientes fueron valorados por uno de los neuropediatras de la unidad. Inicialmente se obtuvo una historia clínica completa y se realizó una exploración física y neurológica.

Dentro de la historia clínica, se recogieron datos sobre antecedentes familiares de epilepsia en familiares de primer grado, así como personales de convulsiones febriles. En relación a la primera CE, se indagó sobre si ésta fue o no múltiple, cursó o no como estatus epiléptico y si se asoció o no a parálisis de Todd.

En todos los pacientes se realizó al menos un EEG de vigilia. Cuando el EEG estándar fue normal se realizó un registro de sueño. Los resultados del EEG fueron evaluados por neurofisiólogos independientes.

Se indicaron pruebas de neuroimagen (tomografía axial computerizada o resonancia magnética) al menos en los pacientes que presentaban alteraciones en la exploración neurológica, crisis parciales, anormalidades focales en el EEG (excepto en la epilepsia benigna de la infancia con puntas centro-temporales) o síndrome de West.

4.1.2 Seguimiento

Todos los pacientes fueron revisados mediante entrevista personal, a intervalos de 3 a 12 meses, hasta el 1 de Mayo del 2010 (para permitir un mínimo de 2 años de seguimiento) o hasta que alcanzaron un periodo de remisión de 3 años sin tratamiento (es decir, 3 años sin tratamiento ni CE). Los datos sobre la recurrencia de las crisis fueron recogidos en cada visita. Posteriormente se contactó con los pacientes en remisión vía telefónica hasta completar un periodo de seguimiento de 5 años sin crisis y sin tratamiento. Después de esto, los pacientes recibieron instrucciones de contactar con la Unidad de Neuropediatría si se producía alguna recurrencia. En cualquier otro caso los pacientes fueron considerados en remisión. Se procedió de este modo para simplificar el proceso de seguimiento, ya que estudios previos muestran que el riesgo de recurrencia después de 5 años tras la retirada de la medicación es muy bajo.

Los pacientes se siguieron un máximo de 14 años.

4.1.3 Tratamiento

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento antiepiléptico. No obstante, algunos casos de epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales o con crisis muy espaciadas en el tiempo no fueron tratados.

Puesto que se trata de un estudio observacional, la elección del antiepiléptico a emplear quedó a juicio del neuropediatra responsable de cada caso.

En la mayoría de los casos, cuando las crisis persistieron, el fármaco fue administrado a la dosis máxima tolerada antes de intentar un nuevo régimen terapéutico. Cuando un tratamiento fracasó por falta de eficacia se optó bien por sustituir el fármaco original por otro en monoterapia o bien por asociar un segundo fármaco al primero.

La supresión del tratamiento antiepiléptico se llevó a cabo en general, y teniendo en cuenta la opinión de los padres, tras un período de dos años sin CE. La medicación fue retirada gradualmente en un período variable de entre 6 semanas y 6 meses.

La clasificación del resultado del tratamiento y la respuesta a fármacos de la epilepsia se realizó de forma retrospectiva empleando los datos sobre la recurrencia y la remisión de las crisis que se habían recogido de forma prospectiva.

4.2 Método analítico

4.2.1 EEG

Los registros electroencefalográficos se obtuvieron empleando electrodos de superficie que se colocaron según el patrón 10-20 en función del perímetro cefálico. Simultáneamente se realizaron registros de EKG y EMG de superficie.

En cada registro se emplearon al menos dos montajes, uno bipolar (longitudinal o transversal) y otro monopolar o referencial.

El tiempo de registro fue de al menos 30 minutos, incluyendo períodos con ojos abiertos y cerrados y procedimientos habituales de fotoestimulación en todos los casos y de hiperventilación en los niños capaces de colaborar.

4.3 Método estadístico

4.3.1 Breve descripción de los métodos estadísticos empleados

El análisis de supervivencia⁽¹³⁷⁻¹³⁹⁾ es una metodología estadística empleada cuando el objetivo de un estudio se centra en conocer el tiempo transcurrido desde la ocurrencia de un determinado suceso hasta la ocurrencia de otro, en nuestro caso, el tiempo que tarda un individuo en presentar una recurrencia de las CE o en alcanzar la remisión de las mismas desde que entra en el estudio. Los pacientes van entrando en el estudio, desde la fecha inicial del mismo, a medida que van apareciendo y salen del estudio cuando se observa en ellos el suceso de interés, cuando finaliza el periodo de seguimiento sin que se haya presentado el suceso en cuestión o cuando se pierde el contacto con los mismos. Estas dos últimas situaciones se denominan *observaciones censuradas* porque son individuos que no han presentado el suceso bajo estudio y, por tanto, no aportan información sobre el tiempo que tardarán en presentarlo, pero que no pueden ser eliminados porque es conocido que el tiempo de vida es superior a la fecha donde se perdió el contacto con ellos o se finalizó el seguimiento. Aunque los pacientes son seguidos durante un intervalo de tiempo variable, el análisis de supervivencia permite calcular la probabilidad de que un paciente presente un suceso de interés en un intervalo de tiempo determinado, por ejemplo, un año. Puesto que el suceso en estudio es, a menudo, la muerte, la probabilidad de que un sujeto no la haya presentado en un intervalo de tiempo determinado suele denominarse, por extensión, *probabilidad de supervivencia*.

El método de Kaplan-Meier es uno de los sistemas más populares para construir curvas de supervivencia en función del tiempo. La supervivencia se calculará mediante la fórmula:

$$S(t_i) = (r_i - m / r_i) \times S(t_{i-1})$$

Para cada instante de tiempo (**ti**) la supervivencia se calcula como la supervivencia en el instante anterior multiplicada por la tasa de supervivencia en ese instante, siendo **ri** el número de pacientes que continuaban en el estudio en el instante anterior (expuestos al riesgo) y **m** en número de pacientes que presenta el suceso en ese instante. A lo largo del tiempo, van saliendo del estudio los pacientes que presentan el suceso y aquellos para los que finaliza la observación por otros motivos.

Para cada probabilidad de supervivencia, conocido el error estándar, puede calcularse un intervalo de confianza, por ejemplo al 95%, asumiendo una distribución normal para la probabilidad de supervivencia en muestras grandes. Para la probabilidad de supervivencia en un tiempo t S (t), con un error estándar Ss, el intervalo de confianza al 95% vendría dado por:

$$(S(t) - 1,96 \times s_s, S(t) + 1,96 \times s_s)$$

4.3.2 Estrategia de análisis de datos

A. Estudio detallado del curso y eficacia del primer régimen terapéutico

Para el primer régimen terapéutico se realizó un análisis más detallado que para el resto de los regímenes terapéuticos, que incluyó los siguientes puntos:

A.1 Determinación del intervalo más largo entre crisis antes del inicio del tratamiento.

En los estudios sobre el pronóstico inicial de la epilepsia o sobre la eficacia del tratamiento antiepiléptico, el parámetro generalmente empleado es la probabilidad de alcanzar una remisión de uno o dos años. Sin embargo, las nuevas recomendaciones de la ILAE para la definición de la epilepsia resistente a fármacos aconsejan emplear el parámetro “libre de crisis”. El periodo de tiempo requerido para considerar a un paciente “libre de crisis” es diferente para cada paciente y depende de la duración del intervalo más largo entre crisis antes del inicio del tratamiento. Por tanto, se ha considerado interesante calcular el tiempo requerido para considerar a un paciente “libre de crisis”, con objeto de compararlo con los parámetros más habituales.

A.2 Determinación del resultado del primer régimen terapéutico.

Siguiendo las recomendaciones de la ILAE, para la categorización del resultado del primer régimen terapéutico se calculó la proporción de pacientes en cada uno de los siguientes tres grupos: libres de crisis,

fracaso del tratamiento o indeterminado. Para permitir un seguimiento mínimo de dos años, únicamente se tuvieron en cuenta los tratamientos iniciados antes del 1 de Mayo de 2008.

La clasificación de los distintos regímenes terapéuticos se llevó a cabo con los datos al final del periodo de estudio. Por lo tanto libre de crisis se refiere a un periodo libre de crisis sin recurrencias posteriores.

A.3 Estudio del curso del primer régimen terapéutico.

Tras el inicio de un tratamiento antiepiléptico muchos pacientes presentan recurrencias. En algunos casos es necesario cambiar de régimen terapéutico, pero otros se controlan finalmente con el primer tratamiento. Para estudiar estos aspectos y situarlos en una perspectiva temporal se efectuaron los siguientes análisis:

- Diagrama de flujo de las recurrencias, cambios de medicación y resultado final del primer tratamiento.
- Curva de Kaplan-Meier de la probabilidad acumulada de alcanzar el estado libre de crisis en función del tiempo.
- Curva de Kaplan-Meier de la probabilidad de cambio del primer régimen terapéutico en función del tiempo.

B. Determinación de la eficacia del segundo y sucesivos regímenes terapéuticos

Siguiendo las recomendaciones de la ILAE, para la categorización del resultado del segundo, tercero y cuarto y siguientes regímenes terapéuticos se calculó la proporción de pacientes en cada uno de los siguientes tres grupos: libres de crisis, fracaso del tratamiento o resultado indeterminado. Para permitir un seguimiento mínimo de dos años, únicamente se tuvieron en cuenta los tratamientos iniciados antes del 1 de Mayo de 2008.

La clasificación de los distintos regímenes terapéuticos se llevó a cabo con los datos al final del periodo de estudio. Por lo tanto libre de crisis se refiere a un periodo libre de crisis sin recurrencias posteriores.

C. Determinación de la probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos

La resistencia a fármacos es un proceso dinámico, algunos pacientes desarrollan epilepsia resistente a fármacos después de un periodo de remisión y otros entran en remisión después de un periodo de fármaco-resistencia. En consecuencia la incidencia de epilepsia resistente a fármacos en un momento determinado en el tiempo es diferente de la incidencia acumulada. Teniendo esto en cuenta, se efectuaron tres análisis:

C.1 Proporción de pacientes que habían cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos en algún momento hasta el final del periodo de estudio.

Según las recomendaciones de la ILAE, cuando un paciente experimenta una recurrencia tras un periodo libre de crisis, para considerar a un paciente como resistente a fármacos, deben fracasar el FAE que se está empleando en ese momento y un segundo FAE, ignorando los FAEs empleados previamente. Para investigar las consecuencias de esta recomendación se analizó también la proporción de pacientes con epilepsia resistente a fármacos teniendo en cuenta todos los FAEs empleados en el paciente.

C.2 Probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en función del tiempo para el total de la muestra y para los pacientes tratados

C.2.1 Clasificación de la respuesta a fármacos de la epilepsia a los 2, 6 y 10 años.

Siguiendo las recomendaciones de la ILAE, los pacientes se clasificaron en tres grupos: epilepsia resistente a fármacos, epilepsia con respuesta a fármacos y epilepsia con respuesta indefinida. Se calculó la proporción de pacientes en cada grupo a los 2, 6 y 10 años tras el inicio del tratamiento.

La proporción de pacientes con epilepsia resistente a fármacos, epilepsia con respuesta a fármacos e indefinida se calculó sobre el total de pacientes tratados. La proporción de pacientes con epilepsia resistente a fármacos se calculó también sobre el total de la muestra. A primera vista puede parecer inadecuado calcular la proporción de pacientes con epilepsia resistente a fármacos sobre el total de la muestra (incluyendo los pacientes no tratados). Sin embargo, desde un punto de vista epidemiológico, es relevante estudiar la incidencia de epilepsia resistente a fármacos en la población general de pacientes epilépticos para conocer la proporción de pacientes con epilepsia resistente a fármacos, no sólo sobre el número total de pacientes tratados sino también sobre el número total de pacientes epilépticos.

C.2.2 Curva de Kaplan-Meier de la probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en función del tiempo para el total de la muestra y para los pacientes tratados.

D. Estudio descriptivo de las características clínicas de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos.

Se estudiaron las siguientes variables:

- Sexo
- Edad
- Etiología
- Resultados de las pruebas de neuroimagen
- Discapacidades asociadas:

- Discapacidad intelectual/retraso psicomotor global
- Trastornos motores
- Antecedentes de convulsiones febriles
- Antecedentes de convulsiones neonatales
- Historia familiar de crisis epilépticas no provocadas
- Frecuencia de las crisis en el año previo a cumplir los criterios de epilepsia resistente a fármacos
- Diagnóstico sindrómico

Para las definiciones de las variables ver apartado de definiciones y criterios de clasificación en el capítulo de métodos.

E. Estudio de la evolución temporal de la epilepsia resistente a fármacos.

E.1 Evolución previa al desarrollo de epilepsia resistente a fármacos

Se estudiaron dos variables:

- Tiempo requerido para cumplir los criterios de epilepsia refractaria (a partir del inicio del tratamiento).
- Proporción de pacientes con un periodo “libre de crisis” antes de cumplir los criterios de epilepsia resistente a fármacos.

E.2 Evolución posterior al desarrollo de epilepsia resistente fármacos

Para este análisis se incluyeron únicamente los pacientes en los que se habían utilizado tres o más regímenes terapéuticos. Se estudiaron 4 variables:

- Probabilidad de alcanzar algún periodo libre de crisis tras haber cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos.
- Probabilidad de alcanzar un periodo libre de crisis sin recurrencias posteriores tras haber cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos.
- Duración del intervalo libre de crisis al final del periodo de estudio
- Proporción de pacientes sin tratamiento al final del periodo de estudio

4.4 Análisis estadístico de los datos

Los cálculos se realizaron con el programa SPSS 15.0, versión para Windows.

En los cálculos con variables dependientes del tiempo se emplearon curvas de Kaplan-Meier.

5. APROBACIÓN POR EL COMITÉ ÉTICO Y CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

Este estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Torrecárdenas. En todo momento se han tenido en cuenta los principios éticos para la investigación en seres humanos adoptados por la Asociación Médica Mundial y promulgados en la Declaración de Helsinki⁽¹⁴⁰⁾.

Se solicitó consentimiento informado a los padres de los pacientes para participar en el estudio. En el anexo 1 se expone tanto la copia del consentimiento informado utilizado, como de la hoja informativa entregada a los padres para participar en este estudio.

Anexo 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Titulo del estudio:
Patrones de recurrencia y remisión de las crisis epilépticas en la infancia.
Factores pronósticos.

Yo, (nombre y apellidos).....,

Padre, madre o tutor
de.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: (nombre y apellidos).....

Comprendo que la participación de mi hijo/a es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarlo/a del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en los cuidados médicos a mi hijo/a.

Presto libremente mi conformidad para que el niño/a participe en el estudio.

Fecha..... D.N.I.....

Firma

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Patrones de recurrencia y remisión de las crisis epilépticas en la infancia. Factores pronósticos.

PROMOTOR: Dr. Julio Ramos Lizana

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Julio Ramos Lizana, Unidad de Neurología Pediátrica. Servicio de Pediatría.

CENTRO: Hospital Torrecárdenas. Almería

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se invita a participar a su hijo/a. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Torrecárdenas.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no que su hijo/a participe en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio sobre el pronóstico de la epilepsia en niños. Durante el estudio los pacientes serán tratados de la manera habitual. La participación en el estudio no implica la realización de ningún tipo de prueba o intervención extraordinaria. Lo único que se hará es observar la evolución del niño y recoger todos los datos sobre su epilepsia. El seguimiento de los pacientes será realizado inicialmente en la consulta externa y posteriormente mediante llamadas telefónicas.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACION EN EL ESTUDIO:

El estudio permitirá conocer mejor el pronóstico de la epilepsia en los niños y esto ayudará a mejorar el tratamiento del propio niño y otros pacientes en el futuro.

Dadas las características del estudio, no hay ningún tipo de riesgo o molestia para el niño por su participación en el mismo.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos

datos con el niño/a y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que pueda identificar directamente al niño/a, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a la información personal del paciente quedará restringido al médico del estudio/colaboradores y al Comité Ético de Investigación Clínica, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

CAPÍTULO IV:

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Con objeto de permitir la valoración de la representatividad de la muestra mediante la comparación con estudios poblacionales previos, es importante reseñar las características generales de la cohorte de nuestro estudio.

1.1 Selección de la muestra

Durante el periodo de estudio se reclutaron un total de 520 pacientes menores de 14 años con dos o más CE no provocadas.

Tres pacientes fallecieron y con nueve se perdió el contacto antes de completar el periodo de seguimiento mínimo de 24 meses. Finalmente quedaron por tanto 508 pacientes que fueron seguidos durante más de 24 meses y que constituyen la muestra de este estudio.

1.2 Seguimiento

Durante el seguimiento posterior, se perdió el contacto con 26 pacientes y fallecieron otros seis. 12 de los 26 (46%) casos perdidos llevaban libres de crisis y sin tratamiento antiepiléptico más de 3 años.

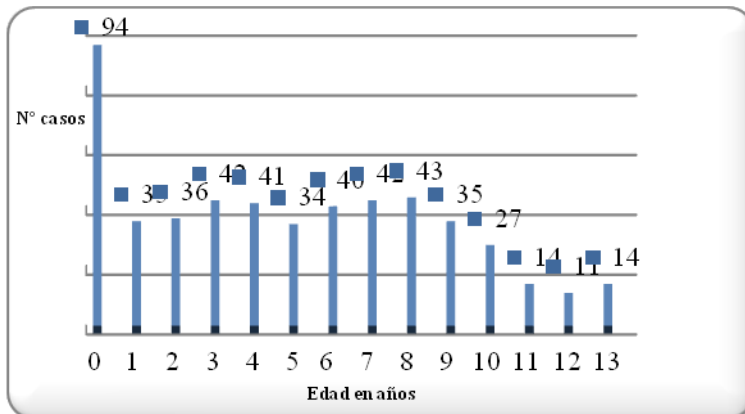
En total, se perdió el contacto con tan sólo 6,7% (9+26) de los casos de la muestra inicial.

Los pacientes fueron seguidos una media de 90 meses (DE 45 meses, rango 24-168 meses). De los 508 pacientes, 390 (77%) fueron seguidos durante más de 4 años, 301 (59%) durante más de 6 años, 210 (41%) durante más de 8 años, 131 (26%) durante más de 10 años y 75 (15%) durante más de 12 años.

1.3 Edad

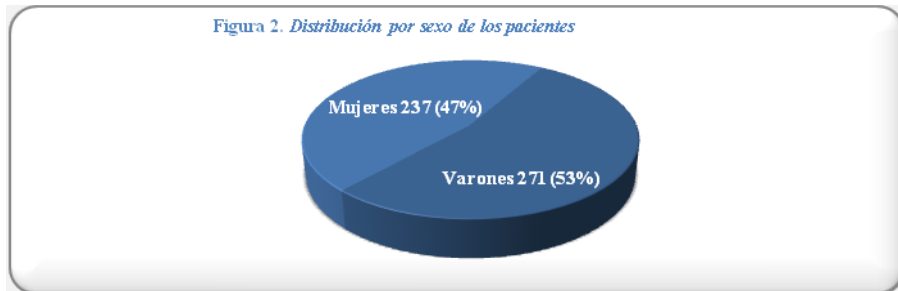
En la tabla 15 se muestra la edad en el momento del diagnóstico de los 508 casos de la muestra. La edad media al diagnóstico fue de 4,9 años (DE 3,8 años). Como puede apreciarse, 94 (18%) niños tenían menos de un año al diagnóstico de epilepsia, 375 (74%) tenían entre 1 y 10 años y 39 (8%) tenían 11 años o más.

Tabla15. Distribución etaria de los pacientes.



1.4 Sexo

De los 508 pacientes, 271 (53%) fueron varones y 237 (47%) mujeres.



1.5 Antecedentes familiares y personales

9 (2%) pacientes tenían antecedentes personales de convulsiones neonatales, 58 (11%) antecedentes personales de convulsiones febriles y 49 (10%) antecedentes de crisis epilépticas no provocadas en familiares de primer grado.

1.6 Características clínicas de la primera CE

Las crisis epilépticas debutaron como estado epiléptico en 15 (3%) pacientes, 187 (37%) fueron crisis múltiples y en 14 (3%) las CE se siguieron de parálisis de Todd.

1.7 Resultados del electroencefalograma en los 6 primeros meses de evolución

Durante los primeros 6 meses de evolución se realizó al menos un EEG a cada paciente. Los resultados se muestran en la tabla 16.

Tabla 16. Características del EEG durante los primeros 6 meses tras el diagnóstico

| <i>EEG</i> | <i>Número de casos</i> | <i>Porcentaje</i> |
|---------------------------------------|------------------------|-------------------|
| <i>Normal</i> | 198 | 39% |
| <i>Alteraciones epileptiformes</i> | 286 | 56,3% |
| <i>Alteraciones no epileptiformes</i> | 24 | 4,7% |
| <i>Total</i> | <i>508</i> | <i>100%</i> |

1.8 Resultados de las pruebas de neuroimagen

Se realizó un estudio de neuroimagen en 438 (86,2%) de los 508 pacientes. El estudio consistió en una TAC craneal en 119 (23,4%), en una RMN cerebral en 207 (40,7%) y en ambas en 112 (22%) casos.

Las pruebas de neuroimagen fueron normales en 343 y anormales en 96 casos.

Por tanto, sobre el total de pacientes (con o sin prueba de imagen realizada, n=508) la neuroimagen fue anormal en 96 (18,9%) casos. Sobre el total de pacientes con prueba de imagen realizada (n=438) la neuroimagen fue anormal en 96 (21,9%).

En la tabla 17 se muestran los resultados de las pruebas de neuroimagen en los pacientes con pruebas anormales.

Resultados

Tabla 17. Hallazgos de la neuroimagen

| HALLAZGOS EN LA NEUROIMAGEN | Número de casos |
|---|------------------------|
| MALFORMACIONES CEREBRALES | |
| <i>Holoprosencefalia</i> | 1 |
| <i>Esquisencefalia</i> | 1 |
| <i>Hemimegalencefalia</i> | 1 |
| <i>Agenesia del cuerpo calloso</i> | 4 |
| <i>Heterotopia periventricular</i> | 2 |
| <i>Polimicrogiria focal</i> | 2 |
| <i>Paquigiria difusa</i> | 2 |
| <i>Sd. Walker-Warburg</i> | 1 |
| <i>Hidrocefalia</i> | 2 |
| <i>Displasia cortical focal</i> | 4 |
| <i>Hidranencefalia</i> | 1 |
| <i>Quiste aracnoideo</i> | 1 |
| HALLAZGOS ESPECÍFICOS DE ESCLEROSIS TUBEROSA | 5 |
| HALLAZGOS ESPECÍFICOS DE SD. STURGE WEBER | 1 |
| LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR | 14 |
| ENCEFALOMALACIA MULTIQUÍSTICA | 26 |
| OTRAS | |
| <i>Dilatación unilateral de VVLL⁽¹⁾</i> | 2 |
| <i>Necrosis parasagital</i> | 2 |
| <i>Lesión calcificada</i> | 3 |
| <i>Lesión residual⁽²⁾</i> | 8 |
| <i>Distrofia muscular congénita</i> | 1 |
| <i>Dilatación VVLL⁽¹⁾ y atrofia cortical</i> | 2 |
| <i>Higroma subdural bilateral</i> | 1 |
| <i>Lesiones de origen incierto</i> | 2 |
| <i>Otras</i> | 7 |
| Total | 96 |

(1) VVLL: ventrículos laterales. (2): tras traumatismo craneoencefálico o intervención quirúrgica por tumor

1.9 Etiología

La etiología fue sintomática remota en 164 casos (32%), criptogénica en 140 (28%) e idiopática en 204 (40%). En la tabla 18 se muestran las causas de epilepsia en los casos sintomáticos.

Tabla 18. Etiología específica de las crisis epilépticas sintomáticas remotas

| ETIOLOGÍA SINTOMÁTICA REMOTA | Nº de casos | Total % |
|--|--------------------|----------------|
| SÍNDROMES NEUROECUTANEOS | | |
| <i>Sturge-Weber</i> | 1 | 0,6 |
| <i>Esclerosis tuberosa</i> | 5 | 3 |
| MALFORMACIONES CEREBRALES | 24 | 14,6 |
| CROMOSOPATIAS | 5 | 3 |
| TRASTORNOS MONOGENICOS DE HERENCIA MENDELIANA | | |
| <i>Síndrome de Angelman</i> | 5 | 3 |
| <i>Síndrome de Rett</i> | 3 | 1,8 |
| PATOLOGÍA PRE-PERINATAL | | |
| <i>ACVA</i> | 6 | 3,7 |
| <i>Encefalopatía hipóxico-isquémica</i> | 13 | 7,9 |
| <i>Prematuridad</i> | 23 | 14 |
| <i>Hemiparesia espástica congénita</i> | 4 | 2,4 |
| RPM / DISCAPACIDAD INTELECTUAL INESPECÍFICA⁽¹⁾ | 45 | 27,4 |
| RPM / DISCAPACIDAD INTELECTUAL DISMORFICA⁽²⁾ | 9 | 5,5 |
| LESIONES ADQUIRIDAS POSTNATALES | | |
| <i>Tumores</i> | 6 | 3,7 |
| <i>TCE</i> | 4 | 2,4 |
| <i>Meningitis</i> | 1 | 0,6 |
| <i>Encefalitis</i> | 1 | 0,6 |
| OTRAS | | |
| <i>Malformación arterio-venosa</i> | 1 | 0,6 |
| <i>Hidrocefalia</i> | 1 | 0,6 |
| <i>Lesión quirúrgica</i> | 1 | 0,6 |
| <i>PCI de etiología desconocida</i> | 2 | 1,2 |
| <i>Lesiones calcificadas</i> | 2 | 1,2 |
| <i>Distrofia muscular congénita</i> | 1 | 0,6 |
| <i>Lesión lóbulo temporal(displasia vs tumor)</i> | 1 | 0,6 |
| TOTAL | 164 | 100% |

(1) sin causa definida y con prueba de neuroimagen normal. (2) con rasgos dismórficos pero sin un diagnóstico sindrómico específico. ACVA: accidente cerebro-vascular arterial. TCE: traumatismo craneo-encefálico. RPM: retraso psicomotor. PCI: parálisis cerebral infantil.

129 (25%) casos sufrían un retraso psicomotor global/discapacidad intelectual y 46 (19%) un trastorno motor. 36 (7%) tenían ambos trastornos.

129 (25%) pacientes sufrían un retraso psicomotor global/discapacidad intelectual. Las causas del retraso psicomotor global/discapacidad intelectual se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Etiología del retraso psicomotor / discapacidad intelectual (DI)

| ETIOLOGÍA | Nº de casos | Total % |
|--|-------------|-------------|
| <i>DI inespecífica⁽¹⁾</i> | 45 | 34,9 |
| <i>DI dismórfica⁽²⁾</i> | 9 | 7 |
| <i>Prematuridad</i> | 17 | 13,2 |
| <i>Encefalopatía hipóxico-hisquémica</i> | 13 | 10,1 |
| <i>Cromosopatías</i> | 5 | 3,9 |
| <i>Malformaciones cerebrales</i> | 19 | 14,7 |
| <i>Síndrome de Angelman</i> | 5 | 3,9 |
| <i>Síndrome de Sturge-Weber</i> | 1 | 0,8 |
| <i>Traumatismo craneoencefálico</i> | 3 | 2,3 |
| <i>Síndrome de Rett</i> | 3 | 2,3 |
| <i>Parálisis cerebral de etiología desconocida</i> | 1 | 0,8 |
| <i>Esclerosis tuberosa</i> | 3 | 2,3 |
| <i>Otros</i> | 5 | 3,9 |
| TOTAL | 129 | 100% |

(1) sin causa definida y neuroimagen normal (2) con rasgos dismórficos sin diagnóstico sindrómico específico.

46 (9%) sufrían un trastorno motor. De entre los pacientes que sufrían trastorno motor, en 12 casos (26 %) el trastorno motor consistió en una diplejía espástica, en 23 (50 %) en una tetraparesia espástica y en 11 (24 %) en una hemiplejía espástica. Las causas del trastorno motor se muestran en la tabla 20.

Tabla 20. Etiología del trastorno motor

| ETIOLOGÍA DEL TRASTORNO MOTOR | Nº de casos | Total % |
|--|--------------------|----------------|
| <i>Prematuridad</i> | 17 | 37 |
| <i>Encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal</i> | 11 | 23,9 |
| <i>Isquemia prenatal (hemiparesia congénita)</i> | 4 | 8,7 |
| <i>Malformaciones cerebrales</i> | 7 | 15,2 |
| <i>Otras</i> | 7 | 15,2 |
| TOTAL | 46 | 100% |

1.10 Tipo de CE en los primeros 6 meses de evolución

En la tabla 21 se muestran los tipos de CE predominantes durante los primeros 6 meses de evolución.

Tabla 21. Tipo de crisis epilépticas en los primeros 6 meses de evolución

| TIPO DE CRISIS | Nº de pacientes | Total % |
|--|------------------------|----------------|
| CRISIS PARCIALES | | |
| <i>C. Parciales</i> | 210 | 41,3 |
| <i>CPSG</i> | 38 | 7,5 |
| <i>Crisis parciales + CPSG</i> | 78 | 15,4 |
| ASOCIACIÓN CRISIS PARCIALES Y GENERALIZADAS | 4 | 0,8 |
| CRISIS GENERALIZADAS | | |
| <i>Ausencias típicas</i> | 53 | 10,4 |
| <i>Ausencias atípicas</i> | 3 | 0,6 |
| <i>C. Tónicas</i> | 2 | 0,4 |
| <i>C. Mioclónicas</i> | 11 | 2,2 |
| <i>C. Atónicas</i> | 2 | 0,4 |
| <i>CTCG</i> | 13 | 2,6 |
| <i>Espasmos</i> | 24 | 4,7 |
| <i>Asociaciones de CE generalizadas</i> | 29 | 5,8 |
| CRISIS INDETERMINADAS⁽¹⁾ | 40 | 7,9 |
| CRISIS INCLASIFICABLES | 1 | 0,2 |
| TOTAL | 508 | 100% |

CPSG: crisis parcial secundariamente generalizada. CTCG: crisis tónico-clónica generalizada. (1): crisis aparentemente CTCG con EEG normal.

1.11 Clasificación sindrómica en los primeros 6 meses de evolución

La clasificación por síndromes epilépticos de los 508 pacientes del total de la muestra se expone en la tabla 22, la clasificación sindrómica de los pacientes tratados en la tabla 23 y la de los no tratados en la tabla 24.

Tabla 22. Clasificación por síndromes epilépticos del total de la muestra

| DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO DEL TOTAL DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA | Nº de pacientes | Porcentaje |
|--|------------------------|-------------------|
| DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO ESPECÍFICO | | |
| <i>Epilepsia benigna del lactante</i> | 25 | 4,9 |
| <i>Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales</i> | 54 | 10,6 |
| <i>Epilepsia occipital benigna de la infancia (Panayiotopoulos)</i> | 29 | 5,7 |
| <i>Epilepsia occipital idiopática del niño (Gastaut)</i> | 3 | 0,6 |
| <i>Epilepsia mioclónica benigna del lactante</i> | 2 | 0,4 |
| <i>Epilepsia mioclónico- astática</i> | 3 | 0,6 |
| <i>Epilepsia-ausencia infantil y juvenil</i> | 62 | 12,2 |
| <i>Epilepsia mioclónica juvenil</i> | 6 | 1,2 |
| <i>Mioclónicas palpebrales con ausencias</i> | 2 | 0,4 |
| <i>Síndrome de West y espasmos infantiles</i> | 25 | 4,9 |
| DIAGNÓSTICO NO ESPECÍFICO | | |
| <i>Epilepsia focal sintomática remota</i> | 107 | 21,1 |
| <i>Epilepsia focal criptogénica</i> | 110 | 21,7 |
| <i>Epilepsia generalizada sintomática remota</i> | 24 | 4,7 |
| <i>Epilepsia generalizada criptogénica</i> | 8 | 1,6 |
| <i>Epilepsias generalizadas idiopáticas no definidas</i> | 9 | 1,8 |
| <i>Epilepsia sin crisis inequívocamente clasificables como focales o generalizadas</i> | 39 | 7,7 |
| TOTAL | 508 | 100% |

Resultados

Tabla 23. Clasificación por síndromes epilépticos del total de pacientes tratados de la muestra

| DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO DEL TOTAL DE LOS PACIENTES TRATADOS | Nº de pacientes | Porcentaje |
|--|------------------------|-------------------|
| DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO ESPECÍFICO | | |
| <i>Epilepsia benigna del lactante</i> | 25 | 5,4 |
| <i>Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales</i> | 35 | 7,6 |
| <i>Epilepsia occipital benigna de la infancia (Panayiotopoulos)</i> | 26 | 5,7 |
| <i>Epilepsia occipital idiopática del niño (Gastaut)</i> | 2 | 0,4 |
| <i>Epilepsia mioclónica benigna del lactante</i> | 2 | 0,4 |
| <i>Epilepsia mioclónica astática</i> | 3 | 0,7 |
| <i>Epilepsia-ausencia infantil y juvenil</i> | 61 | 13,2 |
| <i>Epilepsia mioclónica juvenil</i> | 5 | 1,1 |
| <i>Mioclonias palpebrales con ausencias</i> | 2 | 0,4 |
| <i>Síndrome de West y espasmos infantiles</i> | 25 | 5,4 |
| DIAGNÓSTICO NO ESPECÍFICO | | |
| <i>Epilepsia focal sintomática remota</i> | 103 | 22,4 |
| <i>Epilepsia focal criptogénica</i> | 97 | 21,1 |
| <i>Epilepsia generalizada sintomática remota</i> | 24 | 5,2 |
| <i>Epilepsia generalizada criptogénica</i> | 8 | 1,7 |
| <i>Epilepsias generalizadas idiopáticas no definidas</i> | 7 | 1,5 |
| <i>Epilepsia sin crisis inequívocamente clasificables como focales o generalizadas</i> | 34 | 7,4 |
| TOTAL | 459 | 100% |

Resultados

Tabla 24. Clasificación por síndromes epilépticos del total de pacientes de la muestra no tratados

| DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO DEL TOTAL DE LOS PACIENTES NO TRATADOS | Nº de pacientes | Porcentaje |
|--|------------------------|-------------------|
| DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO ESPECÍFICO | | |
| <i>Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales</i> | 19 | 38,8 |
| <i>Epilepsia occipital benigna de la infancia (Panayiotopoulos)</i> | 3 | 6,1 |
| <i>Epilepsia occipital idiopática del niño (Gastaut)</i> | 1 | 2 |
| <i>Epilepsia ausencia infantil y juvenil</i> | 1 | 2 |
| <i>Epilepsia mioclónica juvenil</i> | 1 | 2 |
| DIAGNÓSTICO NO ESPECÍFICO | | |
| <i>Epilepsia focal sintomática remota</i> | 4 | 8,2 |
| <i>Epilepsia focal criptogénica</i> | 13 | 26,5 |
| <i>Epilepsias generalizadas idiopáticas no definidas</i> | 2 | 4 |
| <i>Epilepsia sin crisis inequívocamente clasificables como focales o generalizadas</i> | 5 | 10,2 |
| TOTAL | 49 | 100% |

2. ESTUDIO DETALLADO DEL CURSO Y EFICACIA DEL PRIMER RÉGIMEN TERAPÉUTICO

2.1 Número de pacientes tratados

En nuestra cohorte 49 (10%) de los pacientes entraron en remisión sin necesidad de tratamiento alguno. Generalmente se trató de casos de epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales o con crisis muy espaciadas en el tiempo. 459 (90%) pacientes recibieron un primer régimen terapéutico; 10 (2%) no lo toleraron. Estos últimos regímenes no fueron tenidos en cuenta en los análisis posteriores, de modo que el siguiente FAE administrado se consideró como el primer tratamiento.

2.2 Fármacos empleados

El primer régimen antiepiléptico utilizado se muestra en la tabla 25: ácido valproico en 291 casos, carbamazepina en 66, oxcarbazepina en 49, fenobarbital en 17, lamotrigina en 5, vigabatrina en 5, fenitoína en 4, etosuximida en 3, clonazepam en 2 y levetiracetam en 1, en todos ellos en monoterapia. En 16 pacientes diagnosticados de síndrome de West, el primer régimen consistió en corticoides orales o ACTH más ácido valproico.

Tabla 25. Fármacos empleados en el primer régimen antiepiléptico

| FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL PRIMER REGIMEN TERAPÉUTICO (n=459) | N | Porcentaje |
|---|------------|-------------|
| Valproico | 291 | 63,4 |
| Carbamazepina | 66 | 14,4 |
| Oxcarbazepina | 49 | 10,7 |
| Fenobarbital | 17 | 3,7 |
| Lamotrigina | 5 | 1,1 |
| Vigabatrina | 5 | 1,1 |
| Fenitoína | 4 | 0,9 |
| Etosuximida | 3 | 0,6 |
| Clonazepam | 2 | 0,4 |
| Levetiracetam | 1 | 0,2 |
| Corticoides + Valproico | 16 | 3,5 |
| TOTAL | 459 | 100% |

2.3 Determinación del intervalo más largo entre crisis antes del inicio del tratamiento

El intervalo entre crisis más largo antes de iniciar el tratamiento osciló entre 1 y 913 días, con una media de 72 días y una desviación estándar de 130 días.

El intervalo fue menor de 122 días (4 meses) en 371 (81%) [IC 95%: 77-85] de los pacientes y menor de 244 días (8 meses) en 418 (91%) [IC95%: 88-94]. Por tanto, el intervalo de tiempo requerido para considerar a un paciente libre de crisis fue 1 año en 81%, [IC 95%: 77-85] de los casos y ≤ 2 años en 91%, [IC 95%: 88-94].

2.4 Determinación del resultado del primer régimen terapéutico

459 pacientes fueron tratados. 29 (4,2%) de un total de 690 FAE utilizados en mono o politerapia se retiraron debido a efectos adversos inaceptables y no fueron considerados para análisis posteriores.

En la figura 3 únicamente se incluyen los regímenes terapéuticos iniciados antes del 1-5-2008.

La categorización del resultado del tratamiento para el primer régimen terapéutico se muestra en la tabla 26. La clasificación se llevó a cabo con los datos al final del periodo de estudio. Por tanto, “libre de crisis” se refiere a un periodo de tiempo libre de crisis sin recurrencias posteriores.

Tabla 26. *Categorización del resultado del tratamiento con el primer régimen o esquema terapéutico*

| | <i>“Libre de crisis”</i> | <i>“Fracaso del tratamiento”</i> | | | <i>“Indeterminado”</i> |
|--|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|------------------------|
| <i>1ºesquema terapéutico n=459</i> | | <i>Con cambio de tratamiento</i> | <i>Sin cambio de tratamiento</i> | <i>Total</i> | |
| <i>n</i> | 299 | 138 | 20 | 158 | 2 |
| <i>(%)</i> | 65% | 30% | 4% | 34% | 0,4% |
| <i>[IC 95%]</i> | [62-69] | [26-34] | [2-6] | [30-38] | [0-1,2] |

La clasificación se llevó a cabo con los datos al final del periodo de estudio. Por tanto, “libre de crisis” se refiere a un periodo de tiempo libre de crisis sin recurrencias posteriores

2.5 Estudio del curso del primer régimen terapéutico

2.5.1 Diagrama de flujo con las recurrencias, cambios de medicación y resultado final del primer tratamiento

182 pacientes (39,7% de los pacientes tratados) [IC95%:35-44] no tuvieron recurrencias después de iniciar el tratamiento antiepiléptico. 277 (60,3%) de los pacientes tratados [IC95%:58-63] tuvieron una o más recurrencias; en 136 de estos 277 pacientes (49%), [IC95%: 43-55] se cambió a otro régimen terapéutico, pero 117 (42%), [IC95%: 36-48] finalmente quedaron libres de crisis con el primer régimen.

Figura 3. Curso del primer régimen terapéutico



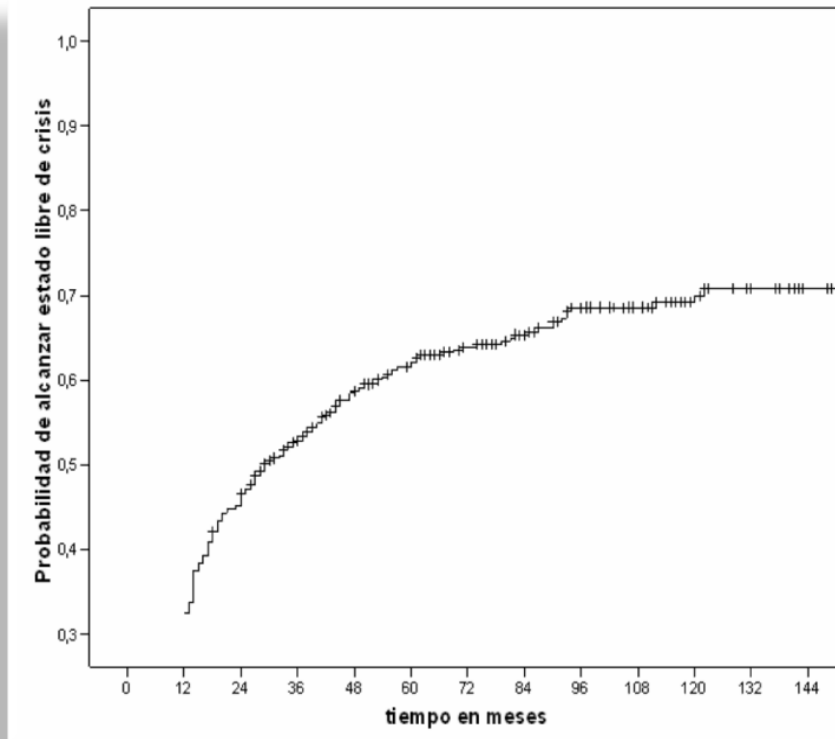
2.5.2 Curva de Kaplan-Meier de la probabilidad acumulada de alcanzar el estado libre de crisis en función del tiempo

La curva de Kaplan-Meier de la probabilidad de alcanzar el estado libre de crisis en función del tiempo en los pacientes tratados con un primer régimen terapéutico se muestra en la figura 4. La probabilidad fue del 46,5%, 63,9% y 70% a los 2, 6 y 10 años desde el inicio del tratamiento.

2.5.3 Curva de Kaplan-Meier de la probabilidad de cambio del primer régimen terapéutico en función del tiempo

La curva de Kaplan-Meier de la probabilidad de cambio del primer régimen terapéutico en función del tiempo se muestra en la figura 5. La probabilidad de cambiar a un segundo régimen terapéutico fue del 24%, 30,6% y 31% a los 2, 6 y 10 años del inicio del tratamiento.

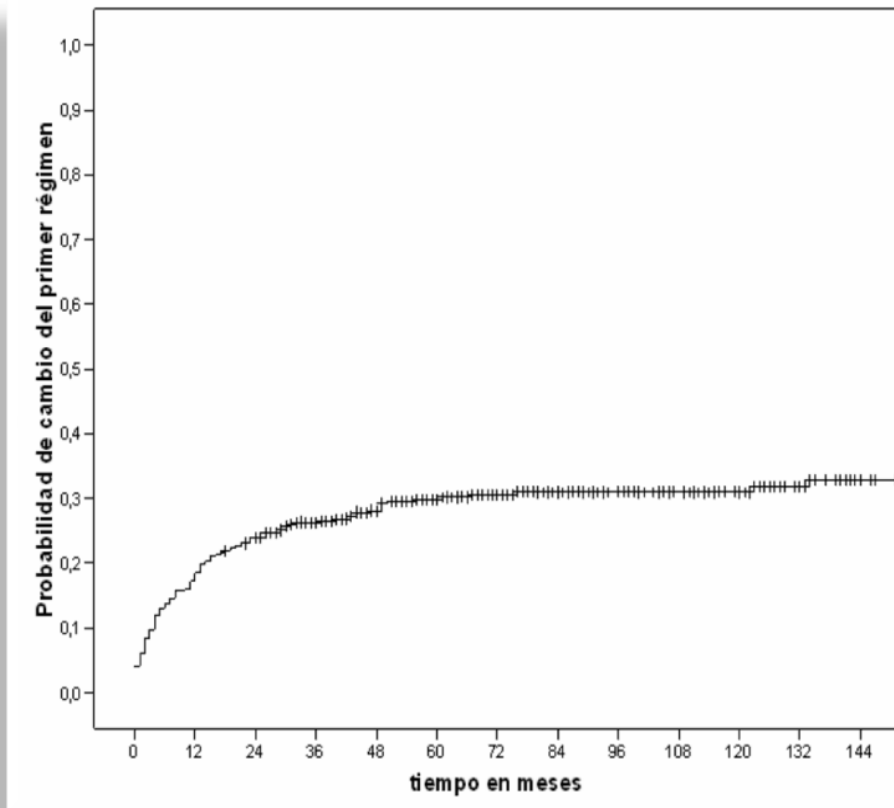
Figura 4. Probabilidad de alcanzar el estado “libre de crisis” con un primer régimen terapéutico en función del tiempo. Curva de Kaplan-Meier



| | Años de seguimiento | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Probabilidad | 32,5% | 46,5% | 52,9% | 58,7% | 62,1% | 63,9% | 65,3% | 68,6% | 68,6% | 70,0% | 70,8% | 70,8% |
| IC 95% | [28-37] | [42-51] | [48-57] | [54-63] | [57-67] | [59-69] | [61-70] | [64-73] | [64-73] | [65-75] | [66-76] | [66-76] |
| Nº en riesgo | 3038 | 243 | 197 | 157 | 131 | 113 | 95 | 74 | 74 | 37 | 34 | 34 |

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Figura 5. Probabilidad de cambio del primer régimen terapéutico en función del tiempo. Curva de Kaplan-Meier



| | Años de seguimiento | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Probabilidad | 18,5% | 24,0% | 26,3% | 28,1% | 29,9% | 30,6% | 31,0% | 31,0% | 31,0% | 31,0% | 31,0% | 32,9% |
| IC 95% | [15-22] | [20-28] | [22-30] | [24-32] | [26-34] | [26-35] | [27-35] | [27-35] | [27-35] | [27-35] | [27-35] | [28-38] |
| Nº en riesgo | 374 | 347 | 310 | 256 | 227 | 199 | 171 | 171 | 171 | 171 | 171 | 63 |

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

3. DETERMINACIÓN DE LA EFICACIA DEL SEGUNDO Y SUCESIVOS REGÍMENES TERAPÉUTICOS

128 pacientes recibieron un segundo régimen, 74 un tercero y 47 un cuarto o más regímenes. En la tabla 27 únicamente se incluyen los regímenes terapéuticos iniciados antes del 1-5-2008.

La categorización del resultado del tratamiento para cada uno de los regímenes terapéuticos se muestra en la tabla 27. La clasificación se llevó a cabo con los datos al final del periodo de estudio. Por tanto, “libre de crisis” se refiere a un periodo de tiempo libre de crisis sin recurrencias posteriores.

Resultados

Tabla 27. Categorización del resultado del tratamiento

| Categorización del resultado | 2° esquema terapéutico n=128 | 3° esquema terapéutico n=74 | 4° y siguientes esquemas terapéuticos n=47 |
|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---|
| “Libre de crisis” | | | |
| n | 37 | 20 | 10 |
| (%) | 29% | 27% | 21% |
| [IC 95%] | [21-35] | [17-37] | [9-33] |
| “Fracaso del tratamiento” | | | |
| -Con cambio de tratamiento | | | |
| n | 82 | 53 | 36 |
| (%) | 64% | 72% | 77% |
| [IC 95%] | [56-72] | [62-82] | [65-89] |
| -Sin cambio de tratamiento | | | |
| n | 8 | 1 | 1 |
| (%) | 6% | 1% | 2% |
| [IC 95%] | [2-10] | [0,1-7] | [0,3-11] |
| -Total | | | |
| n | 90 | 54 | 37 |
| (%) | 70% | 73% | 79% |
| [IC 95%] | [62-78] | [63-83] | [67-91] |
| “Indeterminado” | | | |
| n | 1 | 0 | 0 |
| (%) | 0,8% | | |
| [IC 95%] | [0,1-4] | | |

La clasificación se llevó a cabo con los datos al final del periodo de estudio. Por tanto, “libre de crisis” se refiere a un periodo de tiempo libre de crisis sin recurrencias posteriores. Los % representan el número de pacientes clasificados en cada categoría/número de pacientes tratados con ese régimen.

4. DETERMINACIÓN DE LA PROBABILIDAD DE DESARROLLAR EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS

4.1 Proporción de pacientes que habían cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos en algún momento hasta el final del periodo de estudio

De los pacientes tratados, 88 (19%) [IC 95%: 15,23] cumplieron criterios de epilepsia resistente a fármacos en algún momento durante el seguimiento, 348 (76%) [IC 95%: 72,80] fueron clasificados como respondedores a fármacos y 23 (5%) [IC 95%: 3,7] como indefinidos.

Del total de la muestra, 17% [IC 95%: 14,21] cumplieron criterios de epilepsia resistente a fármacos en algún momento durante el seguimiento.

4.2 Probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en función del tiempo para el total de la muestra y para los pacientes tratados

4.2.1 Clasificación de la respuesta a fármacos de la epilepsia a los 2, 6 y 10 años

Puesto que algunos pacientes con epilepsia resistente a fármacos entran posteriormente en remisión, estudiamos también la clasificación de la respuesta a fármacos de la epilepsia en cada momento en el tiempo. La tabla 28 muestra la clasificación de la respuesta a fármacos de la epilepsia a los 2, 6 y 10 años después del diagnóstico. En este caso no se trata de probabilidades acumuladas, como las que se obtienen con las curvas de Kaplan-Meier, sino de la clasificación del estado de cada paciente a los 2, 6 y 10 años del diagnóstico. Por ejemplo, a los 6 años del diagnóstico, la curva de Kaplan-Meier muestra que el 23% de los pacientes ha cumplido en algún momento previo criterios de epilepsia resistente a fármacos pero solamente el 11% cumple los criterios en ese preciso momento.

Resultados

Tabla 28. Clasificación de la respuesta a fármacos de la epilepsia a los 2, 6 y 10 años desde el diagnóstico

| | A los 2 años | A los 6 años | A los 10 años |
|---|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| Tratados (n) | 459 | 292 | 137 |
| No tratados (n) | 49 | 31 | 14 |
| Total de la muestra (n) | 508 | 323 | 151 |
| Epilepsia resistente a fármacos (n) | 58 (35+23) ^a | 36 (26+10) ^a | 19 (18+1) ^a |
| % sobre el total de la muestra [IC 95%] | 11% [9-14] | 11% [8-14] | 13% [7-18] |
| % sobre los pacientes tratados [IC 95%] | 13% [10-15] | 12% [9-16] | 14% [8-19] |
| Epilepsia con buena respuesta a fármacos (n) | 304 | 235 | 114 |
| % sobre los pacientes tratados [IC 95%] | 66% [62-70] | 81% [77-85] | 83% [77-89] |
| Indefinida (n) | 97 (25+72) ^b | 21 (2+19) ^b | 4 (0+4) ^b |
| % sobre los pacientes tratados [IC 95%] | 21% [17-25] | 7% [4-10] | 3% [0-6] |

Sólo se consideraron los pacientes con un seguimiento suficiente en cada intervalo de tiempo. (a): número total (con cambio a un tercer FAE + sin cambio a un tercer FAE). (b) Número total (dos regímenes terapéuticos pero tiempo insuficiente de seguimiento + sólo un régimen terapéutico).

A primera vista, puede parecer inadecuado calcular el porcentaje de pacientes con epilepsia resistente a fármacos sobre el total de la muestra, incluyendo los pacientes no tratados. Sin embargo, desde un punto de vista epidemiológico, para estudiar la incidencia de la epilepsia resistente a fármacos en la población general de pacientes epilépticos es relevante conocer la proporción de pacientes resistentes a fármacos, no sólo sobre el número total de pacientes tratados, sino también sobre el total de pacientes epilépticos.

81 (18%) de los 459 pacientes tratados experimentaron una recurrencia después de un periodo libre de crisis. En esta situación, de acuerdo con las recomendaciones de la ILAE, para considerar a un paciente como resistente a fármacos deben fracasar el FAE actual y un segundo FAE, sin tener en cuenta otros FAE utilizados previamente (ver sección de métodos). Para investigar las consecuencias de esta recomendación, recalculamos el número de pacientes resistentes a fármacos, esta vez teniendo en cuenta todos los FAE empleados en un paciente. De esta manera, 97 niños cumplieron criterios de epilepsia resistente a fármacos. El porcentaje de epilepsia resistente a fármacos, calculado sobre los pacientes tratados aumentó al 21% [IC 95%: 17-25] y el porcentaje sobre el total de la muestra al 19% [IC 95%: 16-22].

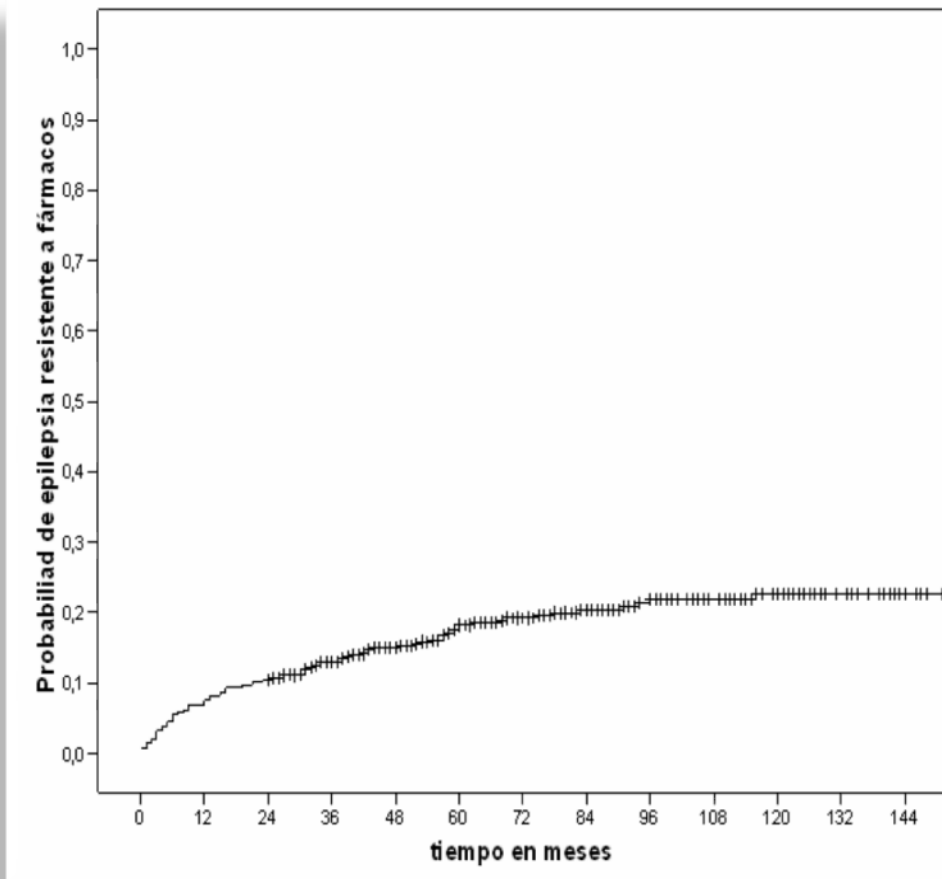
4.2.2 Curva de Kaplan-Meier de la probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en función del tiempo para el total de la muestra y para los pacientes tratados

En la figura 6 se muestra la curva de Kaplan-Meier de la probabilidad acumulada de desarrollar epilepsia resistente a fármacos, calculada mediante curvas de Kaplan-Meier, para los pacientes tratados. La probabilidad fue del 10% [IC:95% 7-13], 19% [IC 95%: 15-23] y 23% [IC 95%: 19-27] a los 2, 6 y 10 años del diagnóstico respectivamente.

En la figura 7 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la probabilidad acumulada de desarrollar epilepsia resiste a fármacos, calculada mediante curvas de Kaplan-Meier, para el total de la muestra. La probabilidad fue del 9% [IC 95%: 7-12]; 17% [IC 95%: 14-21] y 21% [IC 95%: 16-25] a los 2, 6 y 10 años del diagnóstico respectivamente.

Resultados

Figura 6. Probabilidad acumulada de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en función del tiempo para los pacientes tratados. Curva de Kaplan-Meier

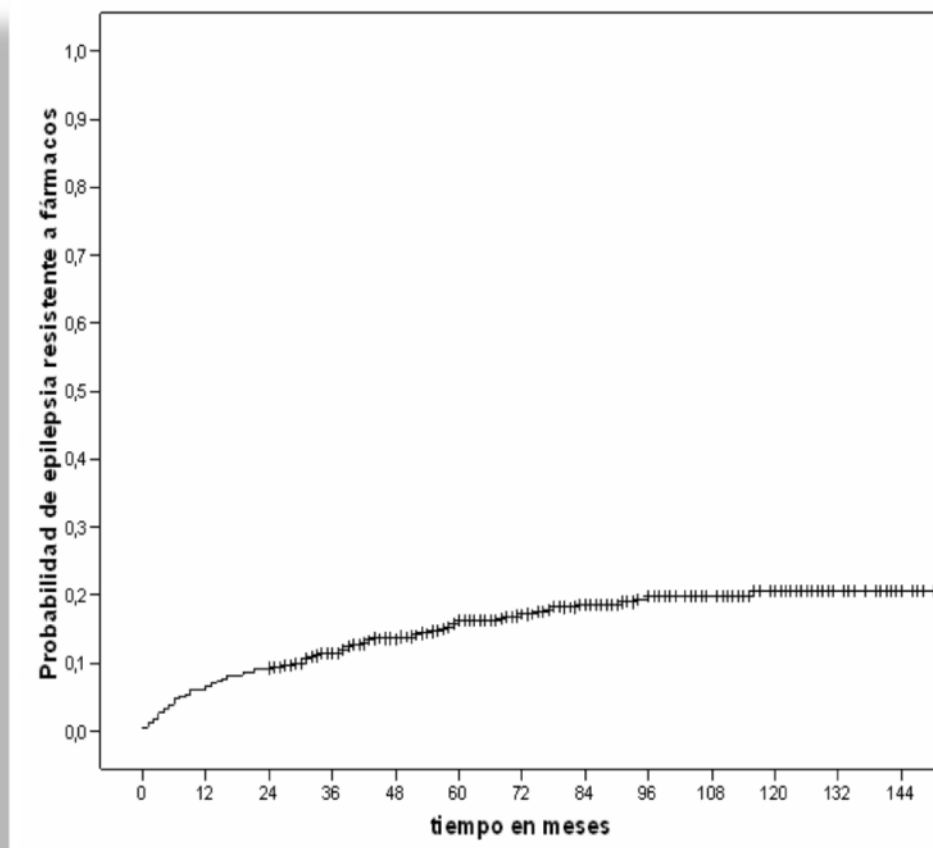


| | Años de seguimiento | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---------------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Probabilidad | 7,6% | 10,4% | 13,0% | 15,0% | 17,6% | 19,2% | 20,4% | 21,9% | 21,9% | 22,6% | 22,6% | 22,6% |
| IC 95% | [5-10] | [8-13] | [10-16] | [12-18] | [14-21] | [15-23] | [16-24] | [18-26] | [18-26] | [18-27] | [18-27] | [18-27] |
| Nº en riesgo | 425 | 412 | 367 | 325 | 271 | 238 | 195 | 153 | 153 | 100 | 100 | 100 |

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Resultados

Figura 7. Probabilidad acumulada de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en función del tiempo, para el total de la muestra. Curva Kaplan-Meier



| | Años de seguimiento | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---------------------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Probabilidad | 6,7% | 9,3% | 11,6% | 13,6% | 16,3% | 17,2% | 18,6% | 19,9% | 19,9% | 20,6% | 20,6% | 20,6% |
| IC 95% | [4-9%] | [7-12] | [9-14] | [10-17] | [13-20] | [14-21] | [15-22] | [16-24] | [16-24] | [16-25] | [16-25] | [16-25] |
| Nº en riesgo | 474 | 461 | 410 | 363 | 305 | 260 | 223 | 177 | 177 | 114 | 114 | 114 |

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

5. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS

De los 88 pacientes con epilepsia resistente a fármacos, 52 (59%) fueron varones y 36 (41%) mujeres.

La edad media al inicio de la epilepsia fue de 3,27 años (DE \pm 3,5). En la tabla 29 se muestra la distribución por edades de los 88 pacientes.

64 (73%) tuvieron alguna discapacidad asociada (tabla 29).

6 pacientes (7%) tenían antecedentes personales de convulsiones febriles.

9 (10%) pacientes tenían antecedentes personales de convulsiones neonatales.

5 (6%) pacientes tenían antecedentes de epilepsia en familiares de primer grado.

Todos los pacientes tenían una prueba de neuroimagen (RMN): La prueba era anormal en 53 (60%). Los hallazgos en las pruebas de

neuroimagen en relación con la etiología de cada caso se muestran en la tabla 29.

La etiología de la epilepsia fue idiopática en 15 (17%), criptogénica en 20 (23%) y sintomática en 53 (60%) de los casos. Las causas de la epilepsia en los 53 casos sintomáticos se muestran en la tabla 28.

Los diagnósticos sindrómicos en los 88 casos se muestran en la tabla 30.

La frecuencia de las crisis epilépticas en los casos que cumplieron criterios de epilepsia resistente a fármacos se muestran en la tabla 31.

Resultados

Tabla 29. Etiología específica de la epilepsia resistente a fármacos y hallazgos en la neuroimagen (n=88)

| <i>Etiología</i> | <i>n</i> | <i>%</i> | <i>Hallazgos en la neuroimagen</i> | <i>n</i> | <i>%</i> |
|--|----------|----------|---|----------|----------|
| <i>Síndromes neurocutáneos ^(a)</i> | 4 | 4 | <i>Hallazgos típicos</i> | 4 | 4 |
| <i>Malformaciones cerebrales ^(b)</i> | 14 | 16 | <i>Hallazgos específicos</i> | 14 | 16 |
| <i>Cromosopatías</i> | 3 | 3 | <i>Dilatación ventricular más atrofia cortical</i> | 1 | 1 |
| | | | <i>Normal</i> | 2 | 2 |
| <i>Encefalopatía hipóxico-isquémica ^(c)</i> | 9 | 10 | <i>Encefalomalacia multiquística focal o difusa</i> | 5 | 6 |
| | | | <i>Leucomalacia periventricular</i> | 2 | 2 |
| | | | <i>Necrosis parasagital</i> | 1 | 1 |
| | | | <i>Normal</i> | 1 | 1 |
| <i>Lesiones adquiridas postnatalmente ^(d)</i> | 6 | 7 | <i>Lesión residual</i> | 6 | 7 |
| <i>Retraso psicomotor/discapacidad intelectual inespecífico ^(e)</i> | 16 | 18 | <i>Normal</i> | 16 | 18 |
| <i>Otras ^(f)</i> | 1 | 1 | <i>Alteración de señal de la sustancia blanca</i> | 1 | 1 |
| <i>Idiopática</i> | 15 | 17 | <i>Normal</i> | 15 | 17 |
| <i>Criptogénica</i> | 20 | 23 | <i>Normal</i> | 20 | 23 |

(a) *esclerosis tuberosa: 3, síndrome de Sturge-Weber: 1* (b) *hemimegalencefalia: 1, agenesia del cuerpo calloso: 2, heterotopia periventricular: 1, polimicrogiria: 1, lisencefalia: 2, hidrocefalia: 2, displasia cortical: 1, hidranencefalia: 1, paquigiria: 1, quiste aracnoideo: 1* (c) *prematuridad: 6, encefalopatía hipóxico-isquémica: 3* (d) *tumores del sistema nervioso central: 2, traumatismo craneal: 2, encefalitis: 1, accidente cerebro-vascular: 1* (e) *RM cerebral normal, retraso mental de causa desconocida, no parálisis cerebral* (f) *distrofia muscular congénita.*

Resultados

Tabla 30. Características generales de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos
(n=88)

| CARÁCTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS | <i>Nº de pacientes</i> | <i>Porcentaje %</i> |
|---|------------------------|---------------------|
| SEXO | | |
| <i>Masculino</i> | 52 | 59% |
| <i>Femenino</i> | 36 | 41% |
| EDAD AL DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA | | |
| <i>Menores de un año</i> | 29 | 33% |
| <i>1-3 años</i> | 26 | 29% |
| <i>4-13 años</i> | 33 | 37% |
| DISCAPACIDADES ASOCIADAS | | |
| <i>Discapacidad intelectual/retraso psicomotor global</i> | 49 | 56% |
| <i>Déficit motor</i> | 15 | 17% |
| <i>Ambos</i> | 14 | 16% |
| ANTECEDENTES PERSONALES DE CONVULSIONES FEBRILES | 6 | 7% |
| ANTECEDENTES PERSONALES DE CRISIS NEONATALES | 9 | 10% |
| ANTECEDENTES FAMILIARES DE CRISIS NO PROVOCADAS | 5 | 6% |
| HALLAZGOS ANORMALES EN LA NEUROIMAGEN | 53 | 60% |

Resultados

Tabla 31. Diagnóstico sindrómico de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos (n=88)

| DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO DE LOS PACIENTES CON EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS | N° de pacientes | Porcentaje % |
|--|------------------------|---------------------|
| DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO ESPECÍFICO | 28 | 32% |
| <i>Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales</i> | 4 | 4% |
| <i>Epilepsia occipital benigna de la infancia (Panayiotopoulos)</i> | 1 | 1% |
| <i>Epilepsia mioclónica del lactante</i> | 1 | 1% |
| <i>Epilepsia mioclónico-astática</i> | 4 | 4% |
| <i>Epilepsia-ausencia (infantil y juvenil)</i> | 4 | 4% |
| <i>Epilepsia mioclónica juvenil</i> | 1 | 1% |
| <i>Síndrome de Lennox-Gastaut</i> | 1 | 1% |
| <i>Síndrome de West^(a)</i> | 9 | 10% |
| <i>Síndrome de Dravet</i> | 3 | 3% |
| DIAGNÓSTICO NO ESPECÍFICO | 60 | 68% |
| <i>Epilepsia focal sintomática remota</i> | 31 | 35% |
| <i>Epilepsia focal criptogénica</i> | 13 | 15% |
| <i>Epilepsia generalizada sintomática remota</i> | 8 | 9% |
| <i>Epilepsia generalizada criptogénica</i> | 2 | 2% |
| <i>Epilepsia sintomática remota con crisis focales y generalizadas</i> | 5 | 6% |
| <i>Epilepsia criptogénica con crisis focales y generalizadas</i> | 1 | 1% |
| TOTAL | 88 | 100% |

(a) Seis evolucionaron a epilepsia parcial sintomática remota y uno a epilepsia focal criptogénica.

Tabla 32. Frecuencia de las crisis epilépticas de los pacientes que cumplieron criterios de epilepsia resistente a fármacos (n=88)

| FRECUENCIA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS EN LOS PACIENTES QUE CUMPLIERON CRITERIOS DE EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS | N° de pacientes | Porcentaje % |
|--|------------------------|---------------------|
| <i>Diarias</i> | 29 | 33% |
| <i>≥ 1/ a la semana pero < 1/ al día</i> | 18 | 20% |
| <i>≥ 1/ al mes pero < 1/ a la semana</i> | 18 | 20% |
| <i>4-11/ al año</i> | 15 | 17% |
| <i>2-3/ al año</i> | 4 | 4% |
| <i>≤1/ al año</i> | 4 | 4% |
| TOTAL | 88 | 100% |

6. ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS

88 pacientes cumplieron los criterios de epilepsia resistente a fármacos

6.1 Evolución previa al desarrollo de epilepsia resistente a fármacos

6.1.1 Tiempo requerido para cumplir los criterios de epilepsia refractaria

47 (53%) de los pacientes que cumplieron los criterios de epilepsia resistente a fármacos lo hicieron antes de los 24 meses, 58 (66%) antes de 36 meses y 67 (76%) antes de 48 meses desde el diagnóstico.

6.1.2 Proporción de pacientes con un periodo “libre de crisis” antes de cumplir los criterios de epilepsia resistente a fármacos

19 (22%) pacientes tuvieron un “periodo libre de crisis” antes de cumplir los criterios de epilepsia resistente a fármacos.

6.2 Evolución posterior al desarrollo de epilepsia resistente a fármacos

Para calcular la probabilidad de alcanzar un periodo libre de crisis después de haber cumplido los criterios de epilepsia resistente a fármacos, únicamente consideramos los pacientes en los cuales se inició un tercer régimen terapéutico. La principal razón para no haber intentado más regímenes terapéuticos después del fracaso de un segundo régimen fue que el régimen que estaba siendo empleado al final del periodo de estudio no se había considerado todavía como definitivamente fracasado.

6.2.1 Probabilidad de alcanzar algún periodo libre de crisis tras haber cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos

67 de los 88 niños con epilepsia resistente a fármacos intentaron un tercer régimen: 37 (55%) [IC 95%: 43-67] casos alcanzaron un periodo libre de crisis definido según los criterios de la ILAE y 25 (37%) [IC 95%: 25-49] casos un periodo libre de crisis sin recurrencias posteriores hasta el final del periodo de estudio.

Nótese que estas cifras no coinciden necesariamente con las de la tabla 27 por varias razones. En primer lugar, la tabla muestra la probabilidad de respuesta a cada régimen terapéutico; en cambio ahora nos referimos al tercer o siguientes regímenes terapéuticos agrupados. En segundo lugar, en la tabla 27 únicamente se consideran aquellos

tratamientos iniciados antes del 1-5-2008 (ver capítulo de métodos). En tercer lugar, según la definición de la ILAE, los pacientes en los que han fracasado dos FAE pueden no cumplir criterios de epilepsia resistente a fármacos si han experimentado previamente un periodo libre de crisis.

6.2.2 Probabilidad de alcanzar un periodo libre de crisis sin recurrencias posteriores tras haber cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos

La estimación de Kaplan-Meier de la probabilidad de alcanzar un periodo libre de crisis (definido según los criterios de la ILAE) sin recurrencias posteriores hasta el final del estudio fue 9% [95% CI: 2-16], 17% [95% CI: 8-26], 23% [95% CI: 13-33], 29% [95% CI: 17-41] y 37% [95% CI: 25-49] a los 1, 2, 3, 4 y 5 años respectivamente (fig 8)

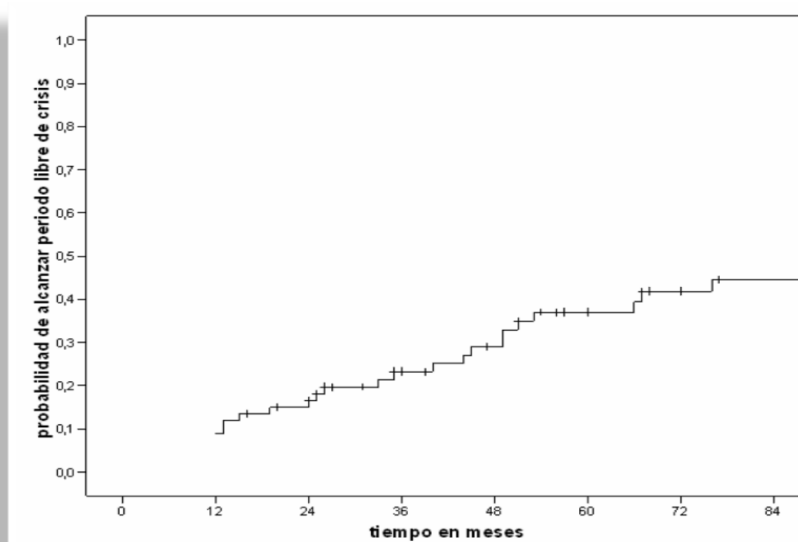
6.2.3 Duración del intervalo libre de crisis al final del periodo de estudio

22 (33%) [IC 95%: 22-24] de los 67 casos con epilepsia resistente a fármacos que intentaron un tercer régimen antiepiléptico llevaban más de 2 años sin crisis en el último contacto, 14 (21%) [IC 95%: 11-31] más de 4 años, 9 (13%) [IC 95%: 5-21] más de 6 años y 7 (10%) [IC 95%: 3-17] más de 8 años.

6.2.4 Proporción de pacientes sin tratamiento al final del periodo de estudio

Un total de 15 (22%) [IC 95%: 12-32] pacientes estaban sin tratamiento antiepiléptico.

Figura 8. Probabilidad de alcanzar un periodo libre de crisis sin recurrencias posteriores tras haber cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos. Curva Kaplan-Meier



| | Tiempo en meses | | | | | | |
|---------------------|-----------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Probabilidad | 9,0% | 16,5% | 23,3% | 29,0% | 37,0% | 41,9% | 44,7% |
| IC 95% | [2-16] | [8-25] | [13-34] | [17-41] | [24-49] | [29-55] | [31-58] |
| Nº en riesgo | 61 | 54 | 43 | 37 | 30 | 24 | 20 |

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

CAPÍTULO V:

DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN

El pronóstico de la epilepsia es en la mayoría de los casos favorable. Sin embargo algunos pacientes continúan con crisis a pesar del tratamiento y desarrollan lo que se conoce como epilepsia intratable, refractaria o resistente a fármacos. La epilepsia resistente a fármacos supone un gran impacto sobre la calidad de vida del paciente y la de su familia e implica importantes costes para el sistema sanitario, derivados de la necesidad de nuevas exploraciones complementarias, ingresos hospitalarios, politerapia y tratamientos alternativos como la cirugía. Por tanto, es importante conocer la incidencia de la epilepsia resistente a fármacos, sus características y su evolución.

Hasta la fecha se han realizado pocos estudios sobre la epilepsia resistente a fármacos, que además han empleado diferentes definiciones, lo cual dificulta la comparación entre los mismos. Sin embargo, la definición de epilepsia resistente a fármacos es una cuestión importante que puede modificar tanto la incidencia observada como las características clínicas de los pacientes considerados como refractarios y la probabilidad de que éstos, con las sucesivas intervenciones terapéuticas, entren finalmente en remisión.

Recientemente, la ILAE ha publicado una definición de consenso de epilepsia resistente a fármacos⁽¹³⁶⁾. La intención del grupo de trabajo es que esta definición sea de utilidad en primer lugar para

ayudar a los clínicos a detectar de forma precoz a los pacientes con epilepsia resistente a fármacos con objeto de mejorar su tratamiento y, en segundo lugar, para facilitar las comparaciones entre los estudios epidemiológicos sobre el tema. Hasta la fecha esta definición no ha sido empleada, que nosotros sepamos, en ningún estudio de campo realizado en niños.

Por todas estas razones nos ha parecido importante realizar un estudio epidemiológico sobre la cuestión de la respuesta a sucesivos regímenes terapéuticos, así como la incidencia, las características clínicas y la evolución de la epilepsia resistente a fármacos, utilizando para ello la nueva definición de la ILAE.

Según la ILAE, se define el “estado libre de crisis” como la ausencia de cualquier tipo de crisis, incluidas las auras, durante un periodo de tiempo de al menos tres veces el intervalo entre crisis más largo en el año previo a la instauración de un tratamiento o doce meses, lo que sea más largo. A su vez, la epilepsia resistente a fármacos se define como aquella en la que no se ha conseguido el “estado libre de crisis” con dos ensayos terapéuticos de FAEs, apropiados para el tipo de epilepsia y tomados adecuadamente, en mono o politerapia.

Antes de continuar con una exposición más detallada, es conveniente también definir dos conceptos que emplearemos repetidamente en las próximas páginas, cuando comentemos los resultados de estudios previos: remisión inicial y remisión terminal.

Se entiende que un paciente ha alcanzado una *remisión inicial de x años* cuando ha permanecido sin crisis durante x años, haya sufrido o no recurrencias posteriores.

Se entiende que un paciente ha alcanzado una *remisión terminal de x años* cuando ha permanecido sin crisis durante x años, sin recurrencias posteriores hasta el final del periodo de estudio.

2. CARACTERÍSTICAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En los estudios sobre el pronóstico de la epilepsia son cuestiones importantes tanto el tipo de diseño (prospectivo o retrospectivo), como la selección de la muestra. En los estudios retrospectivos es más probable que se seleccionen pacientes cuya enfermedad continúa activa y que por tanto se mantienen en contacto con el sistema sanitario. Por otra parte, en los centros terciarios de referencia tienden a concentrarse los pacientes con manifestaciones atípicas o más graves de la enfermedad. En ambos casos los pacientes no son en absoluto representativos de la población general.

Por esta razón, la principal limitación del presente estudio es que está basado en una muestra hospitalaria. No obstante, en nuestra opinión, tanto el emplazamiento del estudio como la metodología empleada para la selección de los pacientes nos han permitido obtener una muestra razonablemente representativa de la población general.

La provincia de Almería cuenta con tres hospitales, cada uno de los cuales atiende a un área geográfica de la región. Sin embargo, en el Complejo Hospitalario Torrecárdenas se encuentran la única unidad de neuropediatría y el único laboratorio de electroencefalografía de la provincia. Por tanto, la mayoría de los niños con crisis epilépticas son atendidos en nuestra unidad. No obstante, algunos niños, ya sea por decisión de sus padres o de su pediatra de atención primaria, son atendidos en alguno de los otros dos hospitales de la provincia. En

este caso, los pacientes que no evolucionan satis-factoriamente son derivados a nuestro hospital. Con el fin de evitar el sesgo que hubiese supuesto la inclusión de estos casos, todos los pacientes valorados previamente en otros centros fueron excluidos. De este modo, nuestra muestra está basada únicamente en los pacientes atendidos por primera vez en el departamento de urgencias de nuestro hospital y en aquellos remitidos directamente a las consultas externas por los pediatras de atención primaria.

Los pacientes afectos de errores innatos del metabolismo, enfermedades neurodegenerativas y aquellos con crisis epilépticas limitadas exclusivamente al período neonatal fueron también excluidos, ya que es conocido que su pronóstico difiere notablemente del resto de las epilepsias.

Al inicio del capítulo de resultados se ha incluido un pequeño estudio descriptivo de las características de nuestra cohorte. Como puede observarse, las características de nuestra muestra están en concordancia con las de otros estudios epidemiológicos poblacionales realizados en el campo de la epilepsia ^(19,24-26), lo cual sugiere que el objetivo de lograr una muestra razonablemente representativa de la población general se ha conseguido en gran medida.

Otra limitación de nuestro estudio es que la clasificación de la respuesta al tratamiento de la epilepsia se ha realizado de forma retrospectiva. Sin embargo, no es probable que esto haya supuesto un sesgo significativo, ya que los criterios empleados para clasificar la respuesta a fármacos de los pacientes son objetivos y se han aplicado a una cohorte seguida prospectivamente como parte de un estudio más amplio ^(64,100,134).

3.PROBLEMAS DETECTADOS EN LA APLICACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE LA ILAE

Hasta donde sabemos, esta es la primera vez que la nueva definición de la ILAE de epilepsia resistente a fármacos se ha empleado en un estudio de campo en niños y por tanto no es sorprendente que hayamos encontrado algunos problemas prácticos en su aplicación.

Un primer problema ha sido decidir en qué momento considerar fracasado un FAE. Para probar la efectividad de un FAE la propuesta de la ILAE únicamente requiere que la intervención terapéutica haya sido “adecuada”. Se entiende por “adecuada” que se haya aplicado el fármaco o nuevo esquema terapéutico a una dosis clínicamente efectiva y durante un periodo de tiempo suficiente. Sin embargo, no se especifica lo que se considera un periodo de tiempo suficiente. En la práctica clínica habitual se suele iniciar el tratamiento con un fármaco antiepiléptico y, si el paciente continúa con crisis, se aumenta progresivamente la dosis hasta alcanzar la máxima dosis tolerada o recomendada. Sin embargo, como este proceso puede llevar meses, con frecuencia no es posible determinar si el resultado observado es el efecto de una dosis más alta y/o simplemente refleja el curso natural de la enfermedad.

Para propósitos epidemiológicos, en nuestro estudio hemos considerado fracasado un FAE cuando se había iniciado un nuevo régimen terapéutico o cuando las crisis recurrieron una o más veces después de iniciar un régimen terapéutico y, en un determinado momento en el tiempo, el intervalo de tiempo requerido para considerar al paciente libre de crisis no había transcurrido.

De cualquier modo, en la práctica diaria, una proporción significativa de pacientes tratados con un FAE determinado tiene alguna crisis mientras toma el tratamiento. En estos casos es dudoso si, para considerar a un paciente libre de crisis, debe aplicarse el máximo intervalo entre crisis antes de iniciar el tratamiento o el máximo intervalo entre crisis después de iniciarlo. Por simplicidad, hemos elegido mantener el máximo intervalo entre crisis pretratamiento.

Una tercera cuestión es que el esquema de clasificación de la ILAE no especifica cómo deben considerarse las recurrencias relacionadas con intentos de suspender la medicación. De acuerdo con el espíritu de la propuesta, hemos decidido no tenerlas en cuenta ya que, presumiblemente, no son debidas a falta de eficacia del FAE.

4. ESTUDIO DETALLADO DEL CURSO Y EFICACIA DEL PRIMER RÉGIMEN TERAPÉUTICO

En nuestra cohorte un 10% de los pacientes entraron en remisión sin necesidad de tratamiento alguno. Generalmente se trató de casos de epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales o crisis muy espaciadas en el tiempo.

459 (90%) pacientes recibieron un primer régimen terapéutico; 10 (2%) no lo toleraron y tuvieron que suspenderlo. Estos regímenes no fueron tenidos en cuenta en los análisis posteriores, de modo que el siguiente FAE administrado se consideró como el primer tratamiento.

4.1 Determinación del intervalo más largo entre crisis antes del inicio del tratamiento

En los estudios sobre el pronóstico inicial de la epilepsia o sobre la eficacia del tratamiento antiepiléptico, las variables de resultado generalmente empleadas son la probabilidad de alcanzar una remisión inicial o terminal de uno o dos años. Sin embargo, las nuevas recomendaciones de la ILAE para la definición de la epilepsia resistente a fármacos aconsejan emplear el parámetro “libre de crisis”.

Se clasifica a un paciente como “libre de crisis”, tras una determinada intervención terapéutica, cuando ha permanecido libre de todo tipo de crisis durante un periodo de tiempo de tres veces el intervalo más largo entre crisis preintervención o durante un año, lo que sea más largo.

Por tanto, la nueva definición de la ILAE no utiliza un intervalo de tiempo fijo para considerar a un paciente libre de crisis con un determinado esquema terapéutico, sino que éste es variable para cada paciente. Por ejemplo, en un paciente en el que el intervalo más largo entre crisis previo a una intervención terapéutica sea de un mes, el tiempo mínimo para considerarlo libre de crisis con un determinado régimen terapéutico sería de un año. En cambio, en otro paciente en el que el intervalo entre crisis sea de 6 meses, el tiempo mínimo para considerarlo libre de crisis sería de 18 meses. Además de ser variable para cada paciente, este intervalo de tiempo es también variable en un mismo paciente durante la evolución de la epilepsia. Por tanto, se ha considerado interesante calcular el intervalo de tiempo requerido para considerar a un paciente “libre de crisis” tras la primera intervención, con objeto de compararlo con los parámetros más habituales.

Nuestro estudio muestra que el intervalo de tiempo más largo entre crisis antes de la primera intervención terapéutica es menor de 4 meses en un 81% (IC 95%: 77-85) de los casos y por tanto en un 81% de los casos el tiempo requerido para considerarlos libres de crisis es de un año. En el 91% (IC 95%: 88-94) de los pacientes el intervalo más largo entre crisis pretratamiento es menor de 8 meses y por lo tanto el

intervalo de tiempo para considerar a un paciente libre de crisis es menor o igual a 2 años en el 91% de los casos.

La utilización de un intervalo de tiempo variable puede ser más precisa, pero aumenta significativamente el tiempo de cálculo y es una fuente potencial de errores. En nuestra opinión quizá sea más práctico, al menos cuando se maneja un gran número de pacientes en el contexto de un estudio epidemiológico, utilizar un intervalo fijo de tiempo.

4.2 Determinación del resultado del primer régimen terapéutico

En nuestra cohorte, un 65% (IC 95%: 61-69) de los pacientes tratados alcanzaron el estado libre de crisis con el primer régimen terapéutico bien tolerado, mientras que el tratamiento se consideró fracasado en un 34% (IC 95%: 30-38). Como ya se ha comentado, un problema de la clasificación de la ILAE es que no se especifica cuándo debe considerarse definitivamente fracasado un régimen terapéutico. En este estudio se han asignado los pacientes a esta categoría cuando al final del periodo de estudio se había iniciado ya un nuevo régimen terapéutico o cuando las crisis recurrieron una o más veces después de iniciar un régimen terapéutico y, en un determinado momento en el tiempo, el intervalo de tiempo requerido para considerar al paciente libre de crisis no había transcurrido aún. La primera eventualidad ocurrió en un 30% (IC 95%: 26-34) de los casos y la segunda, mucho menos frecuente, en un 4% (IC 95%: 2-6), después de un seguimiento mínimo de dos años. Tan sólo un 0,4% de los casos (IC 95%: 0,1-2)

quedaron como indeterminados, debido a que no habían presentado recurrencias tras el inicio del tratamiento pero aún no había transcurrido el intervalo de tiempo requerido para considerarlos “libres de crisis”.

Resulta difícil encontrar estudios con los que comparar estas cifras. En un gran ensayo clínico en niños y adultos que intenta reproducir la situación en la práctica clínica diaria^(58,59), el análisis por protocolo encontró que la proporción de pacientes que alcanzó una remisión de un año fue del 66% a los 5 años en los pacientes con crisis generalizadas tratados con ácido valproico y del 53% en los pacientes con crisis focales tratados con carbamazepina, cifras similares a las observadas en nuestro estudio.

En un estudio previo realizado por nuestro grupo con una cohorte de 343 pacientes menores de 14 años seguidos de forma prospectiva⁽⁶⁴⁾ durante una media de 76 meses, el 61% de los pacientes alcanzaron una remisión terminal de 1 año con el primer régimen terapéutico (número de pacientes que respondieron al primer régimen/número de pacientes tratados con un primer régimen). En este trabajo sólo se tuvieron en cuenta los fracasos terapéuticos relacionados con la falta de eficacia de la medicación. Como era de esperar, estos datos también están en consonancia con los resultados obtenidos en el presente trabajo.

Por otra parte, en un estudio realizado con una cohorte hospitalaria de pacientes menores de 16 años con epilepsia de reciente diagnóstico⁽⁸⁴⁾, el 47% alcanzó una remisión terminal de un año con el

primer régimen terapéutico (número de pacientes que responden/número total de pacientes tratados), resultados sensiblemente peores que los obtenidos en nuestro estudio.

El grupo de Mohanraj y Brodie ha publicado varios estudios que aportan información sobre este tema. En estos estudios, que se comentarán posteriormente con más detalle, se consideró fracaso terapéutico tanto la retirada del fármaco por falta de eficacia del mismo como por efectos adversos intolerables. Baste decir aquí que un 46-49% de los pacientes alcanzaron una remisión terminal de un año con el primer régimen terapéutico. Estas cifras son más bajas que las observadas en nuestro estudio y en el gran ensayo clínico antes mencionado, probablemente, al menos en parte, debido a que se trata de un centro de referencia para pacientes epilépticos.

4.3 Estudio del curso del primer régimen terapéutico

Tras el inicio de un tratamiento antiepiléptico muchos pacientes presentan recurrencias. Cuando se producen recurrencias, la práctica clínica más extendida es aumentar la dosis del primer fármaco hasta la máxima dosis tolerada y si esto no es eficaz, cambiar a un segundo fármaco. Es de destacar que en nuestra cohorte un 40% de los pacientes no tuvieron ninguna recurrencia tras el inicio del tratamiento. Del 60% de pacientes que sí tuvieron recurrencias, en un 49% se estimó necesario un cambio de tratamiento, pero un 42% se controló finalmente con el primer régimen terapéutico (figura 3). Estos resultados sugieren que intentar dosis más elevadas del mismo régimen

terapéutico puede ser una opción razonable, si bien es imposible determinar si la remisión ha sido en realidad debida al empleo de dosis más elevadas o a la evolución natural de la epilepsia.

La curva de Kaplan-Meier de la probabilidad de alcanzar el estado libre de crisis con el primer régimen terapéutico (figura 4) mostró cifras incluso algo más favorables que la proporción cruda: 46%, 63% y 70% a los 2, 6 y 10 años desde el inicio del tratamiento. Como puede verse, la mayoría de los pacientes que lograron el estado libre de crisis lo hicieron en los primeros 5 años.

La probabilidad de cambiar el primer régimen terapéutico estimada mediante una curva de Kaplan-Meier (figura 5) fue del 24%, 30% y 31% a los 2, 6 y 10 años desde el inicio del tratamiento. Como puede verse, casi la totalidad de los cambios en el régimen terapéutico se produjeron en los primeros 24 meses.

No existen estudios previos con los que comparar estos resultados.

5. DETERMINACIÓN DE LA EFICACIA DEL SEGUNDO Y SUCESIVOS REGÍMENES TERAPÉUTICOS

Para estudiar la probabilidad de respuesta a los sucesivos regímenes terapéuticos pueden emplearse varios enfoques diferentes, complementarios entre sí.

En primer lugar puede estudiarse la proporción de pacientes que responden a cada régimen terapéutico en relación al total de pacientes tratados (número de pacientes que responden / número total de pacientes tratados en la muestra). De modo alternativo puede investigarse la proporción de pacientes que responden a cada régimen en relación al total de pacientes tratados con dicho régimen (número de pacientes que responden / número de pacientes tratados con dicho régimen). En nuestro trabajo hemos utilizado este último enfoque para calcular la eficacia del segundo y sucesivos regímenes terapéuticos.

Un estudio previo⁽¹²⁰⁾ mostró que la probabilidad de responder a los sucesivos regímenes terapéuticos tras el fracaso del primer fármaco es más alta si el primer tratamiento fracasa por efectos adversos que si lo hace por ausencia de eficacia. De acuerdo con las recomendaciones de la ILAE, en nuestro estudio nos hemos centrado en los fracasos del tratamiento por falta de eficacia. Los cambios de medicación realizados por efectos adversos intolerables no se consideraron fracasos

terapéuticos. En el presente estudio se utilizaron un total de 690 fármacos antiepilépticos en monoterapia o en combinación. Solamente 29 (4,2%) fueron retirados por efectos adversos intolerables y, como se ha comentado, no fueron considerados para análisis posteriores.

Sobre este tema se han realizado muy pocos estudios. Los más conocidos son los de Mohanraj y Brodie, realizados con una serie de adolescentes y adultos que acudían a un centro especializado: la unidad de epilepsia del Western Infirmary de Glasgow.

En un primer estudio⁽¹²¹⁾ se incluyeron 780 pacientes que fueron seguidos durante una media de 79 meses (rango 24-252). Se consideró fracaso terapéutico tanto la ineficacia del FAE para el control de las CE como la retirada por efectos adversos intolerables u otras razones. El 35% de los pacientes nunca alcanzó un periodo de remisión terminal de 1 año. El pronóstico fue algo mejor en el grupo de pacientes menores de 20 años (170 casos), en el que únicamente un 23% no logró una remisión terminal de un año. El 46% del total de la muestra logró una remisión terminal de 1 año con el primer régimen terapéutico. Entre los pacientes en los cuales fracasó el primer tratamiento, se consiguió una remisión terminal de 1 año con el segundo régimen terapéutico en el 26% de los casos. Entre aquellos en los cuales fracasó un segundo régimen terapéutico, se logró una remisión terminal de un año con el tercer régimen en el 11% de los casos. Entre los que fracasó un tercer régimen, únicamente se logró una remisión terminal de un año en un 4% de los casos. En los pacientes en los cuales el fracaso terapéutico se debió específicamente a ausencia de eficacia para el control de las

CE, estas cifras fueron 21%, 8% y 4% respectivamente, mientras que en los pacientes en los cuales el tratamiento fracasó por efectos adversos u otras razones estas cifras fueron 42%, 17% y 14% respectivamente.

Recientemente los mismos autores han publicado una ampliación de su serie⁽¹²²⁾, en la que 1098 adolescentes y adultos con epilepsia de reciente diagnóstico fueron seguidos una media de 7,5 años (rango 4,7-12). Lamentablemente en esta ocasión los autores no especifican si incluyen como fracasos de la medicación los debidos a efectos adversos, aunque podemos suponer que mantienen los criterios de las publicaciones previas. La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión terminal de 1 año con cada régimen terapéutico en relación al total de pacientes tratados con dicho régimen (número de pacientes que responden / número de pacientes tratados con dicho régimen) fue del 49% con el primer régimen, del 37% con el segundo, del 25% con el tercero y del 16% con el cuarto. Como puede verse, la probabilidad de respuesta al primer régimen terapéutico es similar a la del primer estudio pero la respuesta a los sucesivos regímenes terapéuticos es considerablemente mejor.

En población pediátrica se dispone de un estudio realizado por nuestro grupo⁽⁶⁴⁾. En este estudio se siguió a una cohorte de 343 niños menores de 14 años durante una media de 76 meses. Únicamente se consideraron fracasos terapéuticos aquellos relacionados con la ineficacia de la medicación. La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión terminal de 1 año con cada régimen en relación al total de

pacientes tratados con dicho régimen (número de pacientes que responden a cada régimen / número total de pacientes tratados con dicho régimen) fue del 61%, 30%, 23% y 15% con el primer, segundo, tercero y cuarto régimen terapéutico. En este estudio también se valoró la respuesta al tratamiento mediante un parámetro diferente, el parámetro control, que se definió como un periodo libre de crisis de 2 años sin recurrencias posteriores salvo las relacionadas con intentos de suspender la medicación. En este caso la proporción de pacientes que alcanzaron el control con cada régimen terapéutico en relación al total de pacientes tratados con dicho régimen (número de pacientes que responden / número de pacientes tratados con dicho régimen) fue del 59%, 27%, 16% y 12% con el primero, segundo, tercero y cuarto y siguientes regímenes terapéuticos.

En el presente estudio la probabilidad de alcanzar el estado “libre de crisis” con el primer régimen terapéutico fue del 65%. Para los pacientes que no alcanzaron el estado libre de crisis con el primer régimen terapéutico, la probabilidad fue del 29% con el segundo régimen. Para los pacientes que no alcanzaron el estado libre de crisis con el segundo régimen, la probabilidad fue del 27% con el tercer régimen. Para los pacientes que no se controlaron con el tercer régimen, la probabilidad fue del 21% con el cuarto régimen y siguientes. Aunque la variable utilizada para medir la remisión (estado libre de crisis) es diferente a la empleada en nuestro estudio previo (remisión terminal de 1 año y control) los resultados son similares. Además, como hemos visto, el periodo requerido para considerar a los pacientes libres de crisis fue de un año en la mayoría de los casos. Esto

sugiere que los resultados pueden también ser comparados con los del grupo de Mojanraj y Brodie que emplea el parámetro remisión terminal de un año. Nuestros resultados son considerablemente mejores que los del primer estudio de estos autores, que ha sido durante años el estudio de referencia, pero similares a los del estudio más reciente (con la excepción de la respuesta al primer régimen terapéutico que continúa siendo mejor). Por lo tanto la probabilidad de éxito de sucesivos regímenes terapéuticos es considerablemente mejor que lo que sugerían los primeros estudios (tabla 33).

Tabla 33. Respuesta a los sucesivos regímenes terapéuticos en los estudios previos en comparación con nuestro estudio actual.

| Autor | Variable analizada | ¿Considera fracaso las intolerancias? | 1er régimen | 2º régimen | 3er régimen | 4º régimen y siguientes |
|--------------------------|--------------------|---------------------------------------|-------------|------------|-------------|-------------------------|
| <i>Mohanraj 2006</i> | RT 1 año | Sí | 46 | 26 | 11 | 4 |
| <i>Mohanraj 2006</i> | RT 1 año | No | - | 21 | 8 | 4 |
| <i>Brodie 2012</i> | RT 1 año | Sí? | 49 | 37 | 25 | 16 |
| <i>Ramos Lizana 2009</i> | RT 1 año | No | 61 | 30 | 23 | 15 |
| <i>Ramos Lizana 2009</i> | Control | No | 59 | 27 | 16 | 12 |
| <i>Presente estudio</i> | Libre de crisis | No | 65 | 29 | 27 | 21 |

RT 1 año: remisión terminal de un año.

6. DETERMINACIÓN DE LA PROBABILIDAD DE DESARROLLAR EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS

La resistencia a fármacos es un proceso dinámico, algunos pacientes desarrollan epilepsia resistente a fármacos después de un periodo de remisión y otros entran en remisión después de un periodo de fármaco-resistencia. En consecuencia, es de esperar que la incidencia de epilepsia resistente a fármacos en un momento determinado en el tiempo sea diferente de la incidencia acumulada. Teniendo esto en cuenta, se efectuaron dos análisis:

6.1 Proporción de pacientes que habían cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos en algún momento hasta el final del periodo de estudio

La incidencia informada de epilepsia resistente a fármacos en los estudios previos oscila entre el 6 y el 41%^(64,84-87,120,121,123-125). Esta disparidad deriva en buena parte del hecho de que los criterios diagnósticos empleados difieren significativamente de un estudio a otro. Generalmente se requiere la persistencia de una determinada frecuencia de crisis durante un periodo de tiempo establecido, a pesar de la correcta utilización de varios regímenes terapéuticos. No obstante, algunos estudios emplean criterios más restrictivos e incluyen

únicamente a los pacientes más graves, mientras que otros emplean criterios más amplios e incluyen también pacientes con crisis menos frecuentes (tabla 33).

Como se discute detalladamente en la introducción, en los estudios que han empleado criterios restrictivos de refractariedad, la incidencia de epilepsia refractaria es del 6% al 14% en niños y del 18% en adultos. En los estudios que han empleado criterios más amplios, la incidencia es del 19-24 % en niños y del 41% en adultos.

En nuestro trabajo, empleando los criterios de la ILAE, hemos observado una incidencia de epilepsia resistente a fármacos del 17% sobre el total de la muestra y del 19% sobre el total de pacientes tratados.

A primera vista puede parecer inadecuado calcular la proporción de pacientes con epilepsia resistente a fármacos sobre el total de la muestra (incluyendo los pacientes no tratados). Sin embargo, desde un punto de vista epidemiológico, es relevante estudiar la incidencia de epilepsia resistente a fármacos no sólo sobre el número total de pacientes tratados sino también sobre el número total de pacientes epilépticos.

Por lo tanto con la nueva definición de la ILAE hemos encontrado una incidencia de epilepsia resistente a fármacos algo mayor que la observada en estudios que han empleado criterios estrictos.

6.2 Probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos en función del tiempo

Algunos pacientes desarrollan la resistencia a fármacos después de un intervalo de tiempo variable, de modo que la probabilidad acumulada de desarrollar epilepsia resistente a fármacos aumenta con el tiempo. En nuestro estudio esta probabilidad fue del 10%, 19% y 23% a los 2, 6 y 10 años respectivamente para los pacientes tratados y del 9%, 17% y 21% respectivamente para el total de la muestra. Sin embargo, otros pacientes entran posteriormente en remisión y la probabilidad de cumplir criterios de resistencia a fármacos en un momento dado en el tiempo permanece relativamente constante: 13%, 12% y 14% a los 2,6 y 10 años desde el diagnóstico respectivamente para los pacientes tratados y 11, 11 y 13% respectivamente para el total de la muestra. Esto es importante cuando se interpretan estudios de incidencia y prevalencia.

En otro estudio realizado por nuestro grupo⁽⁶⁴⁾ con 343 pacientes menores de 14 años, utilizando un criterio estricto para la definición de epilepsia refractaria (ningún periodo libre de crisis mayor de 3 meses consecutivos durante este periodo, a pesar del empleo de dos fármacos utilizados a la máxima dosis tolerada) la incidencia acumulada de epilepsia resistente a fármacos fue del 5%, 7%, 8%, 11% y 12% a los 2, 4, 6, 8 y 10 años respectivamente.

Únicamente en otros dos trabajos, ambos de un mismo grupo^(124,126) se han empleado curvas de Kaplan-Meier para calcular el riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo. Sin embargo, únicamente aportan los gráficos y no las cifras concretas para cada intervalo de tiempo.

7. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS

Prácticamente no existen estudios de calidad que hayan investigado la etiología y características clínicas de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos. Los datos disponibles proceden de estudios de casos y controles que han sido diseñados para estudiar otros aspectos de la epilepsia refractaria. Además, debe tenerse en cuenta que las definiciones empleadas en estos estudios han sido muy heterogéneas. Nuestros resultados muestran las características de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos definidos de acuerdo con los criterios de la ILAE que, no obstante, compararemos con los de estudios previos.

Nuestro estudio muestra un ligero predominio de varones entre los casos con epilepsia resistente a fármacos (59%). Otros autores han observado lo mismo⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾, si bien el predominio en varones no alcanza la significación estadística en ningún estudio^(119,129-131) y es un hallazgo habitual en las series de pacientes epilépticos.

La edad media al diagnóstico de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos fue en nuestro estudio de 3,2 años. Un 33% de los casos eran menores de un año, un 29% tenían entre 1 y 3 años y un 37% de los pacientes tenían una edad de entre 4 y 13 años. En varios estudios previos realizados

con pacientes pediátricos también se ha observado una edad media al diagnóstico en torno a los 3 años.^(119,129,131) En otro estudio de casos y controles, también realizado en niños, el 53% de los pacientes con epilepsia refractaria habían sido diagnosticados antes del año de edad ⁽¹³²⁾ y en un segundo estudio, más de un tercio de los casos habían sido diagnosticados antes de los dos años de edad ⁽¹³⁰⁾.

Con respecto a los antecedentes personales, el 10% de los pacientes de nuestra muestra tenían antecedentes de convulsiones neonatales. Esta es una cifra elevada si se compara con el 2% observado en el total de la muestra. Otros dos estudios previos han encontrado una proporción similar (12%-17%)^(128,129,132) y un tercero una proporción considerablemente más alta (30%)⁽¹³⁰⁾.

En nuestro estudio un 7% de los pacientes habían presentado convulsiones febriles previas al diagnóstico de epilepsia, cifra algo más baja que el 11% observado en el total de nuestra muestra. Varios estudios de cohortes muestran una proporción algo mayor a la encontrada en nuestro trabajo, que varía entre un 8% y un 23%⁽¹²⁸⁻¹³⁰⁾.

En estudios previos entre un 6 y un 25%^(129,130) de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos tenían antecedentes familiares de epilepsia, aunque en ninguno de estos trabajos se especifica si esta proporción corresponde únicamente a familiares de primer grado. En nuestro trabajo, únicamente el 6% de los pacientes tenían antecedentes familiares (padres y/o hermanos) de epilepsia, cifra algo más baja que el 10% observado en el total de la muestra.

El 73% de nuestros pacientes presentaban handicaps asociados: 56% discapacidad intelectual/retraso psicomotor global, 17% déficit motor y 16% ambos. En otros estudios la proporción de pacientes con retraso psicomotor o discapacidad intelectual oscila entre el 54% y el 89%^(11,129,130,131,133) y la de pacientes con déficits motores varía entre un 25% y un 79%^(119,129,130,133).

Finalmente, en nuestro estudio el 60% de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos presentaban alteraciones en la neuroimagen, datos que coinciden con los resultados publicados en un estudio previo⁽¹³¹⁾.

Con respecto a la etiología, el 40% de nuestros casos tenían una exploración neurológica normal y ninguna lesión estructural identificable en la neuroimagen, el 18% no tenía ninguna causa estructural identificable de la epilepsia pero tenían un retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual antes del comienzo de la epilepsia y el 42% tenían una causa estructural bien definida de la epilepsia. Por tanto, en un 60% de los pacientes la epilepsia se clasificó como sintomática remota, en el 23% como criptogénica y en un 17% como idiopática.

En estudios previos la proporción de casos sintomáticos remotos es en general mayor, oscilando entre el 50 y el 91%^(119,128-131,133).

Aunque las causas de epilepsia resistente a fármacos fueron muy heterogéneas, en nuestro estudio las más frecuentes fueron las malformaciones cerebrales (16% de las epilepsias resistentes a fármacos) y las lesiones hipóxico-isquémicas pre o perinatales (10% de las epilepsias resistentes a fármacos).

En un estudio previo con una pequeña muestra de 44 casos, aceptablemente representativa de la población general, las causas de epilepsia resistente a fármacos fueron las siguientes: malformaciones del sistema nervioso central (7%), encefalopatía hipoxicoisquémica perinatal (18%), prematuridad (4%), bajo peso para la edad gestacional (4%), infecciones congénitas (2%), meningitis/encefalitis (14%), traumatismo craneoencefálico (4%) y esclerosis temporal mesial (7%)⁽¹³¹⁾. En otro estudio de cohortes realizado en 2002⁽¹³⁰⁾, la encefalopatía hipóxico-isquémica fue una de las causas más importantes.

Con respecto al diagnóstico sindrómico, en nuestro estudio sólo en el 32% de los casos fue posible diagnosticar un síndrome epiléptico específico. Los síndromes idiopáticos tradicionales (focales y generalizados) se diagnosticaron en 11% de los casos y los síndromes de conocido mal pronóstico, incluyendo Síndrome de West, Síndrome de Lennox, Síndrome de Dravet y epilepsia con crisis mioclónico-atónicas, contribuyeron con otro 20%. El resto fueron casos mal definidos con predominancia de epilepsias con crisis focales y etiología sintomática remota.

En lo que se refiere a este tema los estudios de calidad también son muy escasos. La mayoría de los trabajos disponibles no se han realizado con muestras representativas de la población general. Teniendo en cuenta estas reservas, puede decirse que las epilepsias focales sintomáticas suponen el 45-55% de las epilepsias resistentes a fármacos^(85,131). Otro 36-42% corresponde al grupo formado por el síndrome de Dravet y las epilepsias generalizadas sintomáticas/criptogénicas de la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) de 1989 (principalmente, síndrome de West, síndrome de

Lennox-Gastaut, epilepsia mioclónico-astática y casos que no cumplen los criterios de ningún síndrome específico)^(128,131). En concreto, los espasmos infantiles o síndrome de West suponen un 17-23% de los casos de epilepsia resistente a fármacos^(119,128,130,133), el síndrome de Lennox-Gastaut un 7-20%^(130,133), la epilepsia mioclónico-astática un 2%⁽¹³⁰⁾ y el síndrome de Dravet un 3%⁽¹³²⁾. Las epilepsias focales criptogénicas se diagnostican en un 7% de los casos⁽¹³¹⁾ y las epilepsias idiopáticas focales o generalizadas en tan sólo un 0-11%^(126,131-133).

Es importante tener en cuenta la frecuencia de las crisis en los pacientes con epilepsia refractaria, ya que los pacientes que presentan crisis diarias o semanales no plantean los mismos problemas clínicos ni precisan el mismo abordaje terapéutico que aquellos que tienen crisis más espaciadas en el tiempo. En nuestro estudio, el 73% de los pacientes con epilepsia refractaria tenían una o más crisis al mes y un 33% crisis diarias. En cambio, en el otro extremo, un 8% presentaba una frecuencia de crisis de entre 1-3 al año. En otros estudios la proporción de pacientes que presentan más de una crisis al mes oscila entre el 77% y el 100%^(119,128-131) y la proporción de pacientes que presentan crisis diarias entre un 32% y un 76%^(119,128-130).

8. ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS

La respuesta a fármacos se comporta como un proceso dinámico a lo largo del tiempo; algunos pacientes cumplen los criterios de epilepsia resistente a fármacos tras un periodo previo de remisión y otros entran en remisión después de haber cumplido los criterios de resistencia a fármacos. Por eso es interesante investigar la evolución previa y posterior al desarrollo de epilepsia resistente a fármacos.

8.1 Evolución previa al desarrollo de epilepsia resistente a fármacos

Nuestros resultados muestran que no todos los pacientes que desarrollan epilepsia resistente a fármacos lo hacen desde el principio de la evolución de su epilepsia; un 34% de los pacientes que cumplieron criterios de epilepsia resistente a fármacos lo hicieron más de tres años después del diagnóstico. Por otra parte, el 22% de pacientes con epilepsia resistente a fármacos tuvieron un periodo libre de crisis (según los criterios de la ILAE) antes de cumplir criterios para epilepsia resistente a fármacos. Otros estudios han encontrado hallazgos similares.

En un estudio previo en el que se definió la epilepsia refractaria como al menos una crisis al mes durante 18 o más meses, sin ningún periodo libre de crisis mayor de 3 meses consecutivos durante este

periodo, a pesar del empleo de dos fármacos utilizados a la máxima dosis tolerada, se observó que un 32% de los pacientes con epilepsia refractaria, una cifra similar a la nuestra, cumplieron criterios de epilepsia resistente a fármacos más de tres años después del diagnóstico de epilepsia y que un 65% de los pacientes refractarios, una cifra mayor que la nuestra, habían experimentado un periodo previo de remisión de al menos un año ⁽¹²⁶⁾.

En otro estudio realizado por nuestro grupo, utilizando la misma definición de epilepsia refractaria que la utilizada en el trabajo anterior ⁽¹²⁶⁾ se encontró que un 40% de los pacientes que cumplieron criterios de epilepsia resistente a fármacos lo hicieron más de tres años después del diagnóstico y que el 13% de los pacientes que cumplieron criterios de refractariedad, lo hicieron después de haber alcanzado un periodo de remisión de al menos 2 años ⁽⁶⁴⁾.

En otro trabajo la media de tiempo requerido para cumplir los criterios de epilepsia resistente a fármacos fue de 3,3 años ⁽¹²⁵⁾.

8.2 Evolución posterior al desarrollo de epilepsia resistente a fármacos

El conocimiento de la probabilidad de que un paciente que cumple criterios de epilepsia resistente a fármacos entre posteriormente en remisión es importante desde un punto de vista pronóstico y adquiere

la máxima relevancia cuando se plantean tratamientos más agresivos como la cirugía de la epilepsia.

En nuestro estudio, para calcular la probabilidad de alcanzar un periodo libre de crisis después de haber cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos únicamente se consideraron los pacientes en los cuales se inició un tercer régimen terapéutico. Un 55% de estos pacientes alcanzaron un periodo “libre de crisis” según los criterios de la ILAE (uno o dos años en la mayoría de los casos) y un 37% un periodo “libre de crisis” sin recurrencias posteriores hasta el final del periodo del estudio.

La probabilidad de alcanzar un periodo “libre de crisis” (según los criterios de la ILAE) sin recurrencias posteriores hasta el final del periodo de estudio, después de haber cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos fue del 9%, 17%, 23%, 29% y 37% a los 1, 2, 3, 4 y 5 años respectivamente.

Al final del periodo del estudio un 33% de los casos con epilepsia resistente a fármacos que intentaron un tercer régimen antiepiléptico llevaban más de 2 años sin crisis en el último contacto, 21% más de 4 años, 13% más de 6 años y 10% más de 8 años. Es de destacar que el 22% de los pacientes estaban sin tratamiento antiepiléptico al final del periodo del estudio.

En un estudio prospectivo previo se investigó la probabilidad de remisión de la epilepsia tras el fracaso de dos fármacos en una cohorte de 128 pacientes menores de 16 seguidos una media de 10 años⁽⁸⁸⁾. El

57% de los pacientes alcanzó una remisión de al menos un año, si bien un 68% de estos pacientes presentaron recurrencias posteriores. Al final del estudio un 38% de los pacientes estaban en remisión de al menos un año. La probabilidad de alcanzar una remisión de un año y permanecer en remisión hasta el final del periodo del estudio fue del 9%, 19%, 40% y 47% a los 2, 5, 10 y 12 años. El tiempo medio para alcanzar la remisión fue de 5,3 años. El 22% de los pacientes habían alcanzado una remisión de 3 años al final del estudio. La proporción de pacientes que alcanzó una remisión de 3 años permaneciendo en remisión hasta el final del estudio fue del 10%, 24% y 26% a los 5, 10 y 12 años.

Como puede observarse, es llamativo que el tiempo requerido para entrar en remisión fue considerablemente mayor que en nuestro estudio. No obstante, en cualquier caso, es importante resaltar que una proporción significativa de epilepsias resistentes a fármacos definidas como “fracaso de dos FAE” pueden entrar posteriormente en remisión.

Sin embargo, esta proporción parece ser considerablemente menor cuando los criterios para epilepsia resistente a fármacos requieren además una elevada frecuencia de crisis durante un periodo de tiempo determinado.

En un estudio en el que los criterios para epilepsia resistente a fármacos fueron fracaso de ≥ 2 FAE y una media de más de 1 crisis al mes durante ≥ 18 meses y no más de 3 meses consecutivos libres de crisis durante este intervalo, tan sólo un 20% de los pacientes experimentaron posteriormente un periodo de remisión de al menos 1 año y únicamente

un 13% habían estado en remisión durante al menos 1 año en el último contacto⁽¹²⁶⁾.

En otro estudio realizado por nuestro grupo⁽⁶⁴⁾ se utilizó el mismo criterio estricto para la definición de epilepsia refractaria que en el trabajo descrito anteriormente. En este caso sólo el 7% de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos alcanzó un periodo libre de crisis de al menos 2 años.

En otro estudio en el que se definió la epilepsia refractaria como aquella en la que no se alcanza un periodo libre de crisis de al menos un año sin ningún periodo sin crisis de más de 3 meses a pesar de un tratamiento adecuado, sólo el 8% de los pacientes alcanzaron posteriormente una remisión de al menos dos años⁽⁸⁴⁾.

Por lo tanto, con la nueva definición de la ILAE, una proporción significativa de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos entran posteriormente en remisión. Una definición más restrictiva, que incluya el fracaso de un tercer régimen terapéutico o una elevada frecuencia de crisis podría ser más adecuada cuando se considera la posibilidad de recurrir a la cirugía de la epilepsia.

Tabla 34. Proporción de pacientes con epilepsia refractaria en los diversos estudios realizados

| Autor | Refractariedad % | Criterio de refractariedad |
|-------------------------------------|---------------------|---|
| <i>Camfield 97</i> ⁽¹²³⁾ | 8% | ≥ 1 CE al mes en el último año de seguimiento a pesar del empleo de al menos 3 fármacos antiepilépticos. |
| <i>Berg 01</i> ⁽¹²⁴⁾ | 10-14% | >1CE/mes durante ≥ 18 meses, sin un intervalo libre de CE de 3 meses consecutivos durante este periodo a pesar del empleo de más de 2 FAEs de 1ª línea |
| <i>Arts 04</i> ⁽⁸⁴⁾ | 6% | Remisión terminal < de un año y ningún periodo libre de CE ≥ 3 meses en el último año a pesar de la utilización adecuada de ≥ 2 FAEs. |
| <i>Berg 06</i> ⁽¹²⁶⁾ | 23% | Fracaso de 2 FAEs o Fracaso de 2 FAEs adecuados y ≥ 1 CE al mes durante ≥ 18 meses. |
| <i>Mohanraj 06</i> ⁽¹²¹⁾ | 41% | No consecución de remisión terminal de un año. |
| <i>Sillanpää 06</i> ⁽⁸⁵⁾ | 19% | No consecución de un periodo libre de CE de 5 años durante al menos 10 años de seguimiento a pesar de un tratamiento adecuado. |
| <i>Sillanpää 09</i> ⁽⁸⁷⁾ | 7% | No consecución de un periodo libre de CE de 1 años durante al menos 10 años de seguimiento a pesar de un tratamiento adecuado . |
| <i>Ramos 09</i> ⁽¹³⁴⁾ | 9% | >1CE/mes durante ≥ 18 meses, sin un intervalo libre de CE de 3 meses consecutivos durante este periodo a pesar del empleo de más de 2 FAEs de 1ª línea. |
| <i>Geerts 10</i> ⁽⁸⁶⁾ | 12% | Remisión terminal < de un año y ningún periodo libre de CE ≥ 3 meses en el último año a pesar de la utilización adecuada de ≥ 2 FAEs. |
| <i>Geerts 12</i> ⁽¹²⁵⁾ | 12% | Remisión terminal < de un año y ningún periodo libre de CE ≥ 3 meses en el último año a pesar de la utilización adecuada de ≥ 2 FAEs. |
| <i>Kwan 10</i> ⁽¹³⁶⁾ | 19% | Fracaso de dos regímenes terapéuticos con FAEs tolerados y apropiadamente escogidos y empleados para lograr un estado “libre de crisis”. |

CAPÍTULO VI:

CONCLUSIONES

Curso y eficacia del primer régimen terapéutico

1. El intervalo de tiempo requerido para considerar a un paciente “libre de crisis” fue de uno a dos años en la mayoría de los casos. La utilización de un intervalo de tiempo variable, tal y como propone la ILAE, tal vez sea más preciso pero aumenta significativamente el tiempo de cálculo y es una fuente potencial de errores. En nuestra opinión quizá sea más práctico utilizar un intervalo de tiempo fijo, al menos cuando se maneja un gran número de pacientes en el contexto de un estudio epidemiológico.
2. En nuestra cohorte más de la mitad de los pacientes tratados alcanzaron el estado libre de crisis con el primer régimen terapéutico empleado, cifras similares a las que se han obtenido en estudios con muestras razonablemente representativas de la población general.
3. Muchos pacientes no experimentaron recurrencias tras el inicio del tratamiento antiepiléptico. De los pacientes que sufrieron recurrencias, algo menos de la mitad alcanzaron finalmente el estado libre de crisis con el primer fármaco empleado, tras uno o varios incrementos de dosis. Si bien no es posible determinar si la remisión ha sido en realidad debida al empleo de dosis más elevadas o a la evolución natural de la epilepsia, estos resultados sugieren que intentar dosis más elevadas del mismo régimen terapéutico puede ser una opción razonable.

Eficacia del segundo y sucesivos regímenes terapéuticos

4. Tras el fracaso de un primer fármaco antiepiléptico el empleo de sucesivos regímenes terapéuticos muestra todavía una razonable probabilidad de éxito.

Probabilidad de desarrollar epilepsia resistente a fármacos

5. Aplicando los nuevos criterios de la ILAE, un 17% de los pacientes cumplieron criterios de epilepsia resistente a fármacos en algún momento de su evolución. Esta incidencia es algo mayor que la observada en estudios con criterios restrictivos para definir la epilepsia resistente a fármacos.
6. La resistencia a fármacos es un proceso dinámico, algunos pacientes la desarrollan después de un periodo libre de crisis, mientras que otros alcanzan un periodo libre de crisis tras haber cumplido criterios de epilepsia resistente a fármacos. En consecuencia, la probabilidad acumulada de cumplir criterios de epilepsia resistente a fármacos aumenta con el tiempo pero la proporción de pacientes que cumplen los criterios en un momento determinado se mantiene relativamente constante.

Características clínicas de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos

7. Los pacientes con epilepsia resistente a fármacos se caracterizaron por un inicio precoz de la epilepsia, una elevada incidencia de handicaps asociados y una alta frecuencia de crisis epilépticas. No obstante, algunos casos con crisis poco frecuentes cumplen los criterios de la ILAE.
8. En más de la mitad de los casos la etiología fue sintomática remota. Las causas fueron muy heterogéneas destacando las malformaciones cerebrales y las lesiones hipóxico-isquémicas pre o perinatales.
9. Sólo en un tercio de los casos fue posible diagnosticar un síndrome epiléptico específico; el resto fueron casos mal definidos con predominancia de epilepsias con crisis focales y etiología sintomática remota.

Evolución temporal de la epilepsia resistente a fármacos

10. No todos los pacientes que desarrollan epilepsia resistente a fármacos lo hacen desde el principio de la evolución de su epilepsia. Una cuarta parte de los pacientes que cumplieron criterios de epilepsia resistente a fármacos habían tenido un periodo previo libre de crisis.

11. Con la nueva definición de la ILAE, una proporción significativa de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos entraron posteriormente en remisión. Una definición más restrictiva, que incluya el fracaso de un tercer régimen terapéutico o una elevada frecuencia de crisis podría seleccionar un grupo de pacientes con un pronóstico más homogéneo. Quizá una definición con criterios amplios puede ser más adecuada para seleccionar pacientes para una evaluación exhaustiva y una definición con criterios más restrictivos puede ser preferible cuando se considera la posibilidad de un tratamiento quirúrgico.

Bibliografía

1. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.

2. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy: Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985;26:268-78.

3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.

4. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-596.

5. Blume-Chair WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(9):1212-18.

6. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796-803.
7. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, *et al.* Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470-72.
8. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676-85.
9. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, *et al.* Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51(4):671-5.
10. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975;16:1-66.
11. Hauser WA, Annegers FJ, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991;32:429-45.
12. ILAE Commission report. The epidemiology of the epilepsies: future directions. International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(5):614-8.

13. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, Heijbel J. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr* 1993;82:60-5.
14. Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Incidence of epilepsy in children. *Epilepsia* 1978;19:343-50.
15. Heijbel J, Blom S, Bergfors PG. Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci. A study of incidence rate in outpatient care. *Epilepsia* 1975;16:657-64.
16. Ramos Lizana J, Calvo Bonachera MD, Carrasco Marina LL, Vázquez López M, Cassinello García E, Carracedo Morales A. Experiencia con la clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos en la edad pediátrica. *Rev Neurol* 1995;23(Supl.3):S449.
17. Ramos Lizana J, Carrasco Marina LL, Vázquez López M, Calvo Bonachera MD, Cassinello García E. Epidemiología de la epilepsia en la edad pediátrica: Tipos de crisis epilépticas y síndromes epilépticos. *An Esp Paediatr* 1996;45:256-60.
18. Cavazzuti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. *Epilepsia* 1980;21:57-62.
19. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-68.

20. Viani F, Beghei E, Atza G, Gulotta MP. Classifications of epileptic syndromes: advantages and limitations for evaluation of childhood epileptic syndromes in clinical practice. *Epilepsia* 1988;29:440-5.
21. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994;35(Suppl.2):S1-S6.
22. Manford M, Hart Y, Sander J, Shorvon S. The National General Practice Study of Epilepsy. The syndromic classification of international league against epilepsy applied to epilepsy in a general population. *Arch Neurol* 1992;49:801-8.
23. Cowan L. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(3):171-81.
24. Waaler PE. Prevalence, classification and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia* 2000;41(7):802-10.
25. Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 1992;33(Suppl.4):S6-S14.
26. Cowan LD, Bodensteiner JB, Levinton A, Doherty L. Prevalence of the epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia* 1989;30:94-106.
27. Verity CM, Ross EM, Colding J. Epilepsy in the first 10 years of life: findings of the child health and education study. *BMJ* 1992;305:857-61.

28. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, et al. Practice parameter: Evaluating a first nonfebrile seizure in children: Report of the quality standards subcommittee of American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology* 2000;55:616-23.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline 20. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London, October 2004. En: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG20/niceguidance>. [20-12-2008].
30. Sociedad andaluza de epilepsia. Diagnostico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. Guia andaluza de epilepsia. 2009. En: <http://www.guiasade.com>
31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Guideline 70. Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh April 2005. En: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>
32. Marsan CA, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia* 1970;11:361-81.
33. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987;28:331-4.

34. Chadwick D. Epilepsy octet. Diagnosis of epilepsy. *Lancet* 1990;336:291-5.
35. Garrote JM, Ramos J, Carrasco LL, Zanotta R, Gonzalez A, Cea JM, et al. Rendimiento del EEG en el manejo clínico de la epilepsia. *XXIV Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría*. Murcia 9 a 11-10-1993.
36. Carpay JA, De Weerd AW, Schimsheimer RJ, Stroink H, Brouwer OF, Peters AC *et al*. The diagnostic yield of a second EEG after partial sleep deprivation: a prospective study in children with newly diagnosed seizures. *Epilepsia* 1997;38:595-9.
37. King MA, Newton MR, Jackson MD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, *etal*. Epileptology of the first seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998;352(9133):1007-11.
38. Schreiner A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clin Electroencephalogr* 2003;34:140-4.
39. Bachman DS, Hodges FJ III, Freeman JM. Computerized axial tomography in chronic seizure disorders of childhood. *Pediatrics* 1976;58:828-32.
40. Lagenstein Y, Sternowsky HJ, Rother M. CT in different epilepsies with grand mal and focal seizures in 309 children: relation to clinical an electroencephalographic data. *Neuropediatrics* 1980;11:323-8.

41. Ladurner G, Fritsch G, Sager WD. Computed tomography in children with epilepsy. *Eur Neurol*1980;19:180-4.
42. Yang PJ, Berger PE, Cohen ME, Duffner PK. Computed tomography and childhood seizure disorders. *Neurology*1979;29:1084-8.
43. Berg AT, Testa FM, Levy SR, Shinnar S. Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: a community-based study. *Pediatrics*2000;106:527-32.
44. Shinnar S, O'Dell C, Mitnick R, Berg AT, Moshe SL. Neuroimaging abnormalities in children with an apparent first unprovoked seizure. *Epilepsy Research* 2001;43:261-9.
45. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, *et al.* ILAE, Committee for neuroimaging, subcommittee for pediatric neuroimaging. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2147-53.
46. Leone MA, Solari A, Beghi E. Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long-term remission of epilepsy. *Neurology* 2006;67:2227-9.
47. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2007-13.

48. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newsteind D, et al. The risk of recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996;98:216-25.
49. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, Geerts AT, Peters AC, van Donselaar CA. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *JNeurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:595-600.
50. Ramos Lizana J, Cassinello García E, Carrasco Marina LL, Vázquez López M, Martín Gonzalez M, Muñoz Hoyos A. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia* 2000;41:1005-13.
51. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Kang H, Hauser WA. Risk factors for multiple seizure recurrences in a cohort of children followed for the time of their first unprovoked seizure. (Abs). *Epilepsia* 1992;33(Suppl.3):114.
52. Hauser WA, Annegers FJ, Rich SS, Lee JR-J. How many seizures are epilepsy. (Abs). *Epilepsia* 1993;34(Suppl.2):165.
53. Hauser WA, Rich SS, Lee J-RJ, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998;338:429-34.

54. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshe SL, Hauser A. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol*2000;48:140-7.
55. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick WD. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurology* 2006;5:317-22.
56. Committee on drugs, American Academy of Pediatrics: Behavioural and cognitive effects of anticonvulsant therapy. *Pediatrics*1985;76:644-7.
57. Marson AG, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Doughty J, Eaton B, et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs.The SANAD trial.*Health Technol Assess*2007 Oct;11(37):iii-iv, ix-x, 1-134.
58. Marson AG, Al Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW *et al.* The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-15.
59. Marson AG, Al Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW *et al.* The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016-26.

60. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, *et al.* ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094–120.
61. Nieto Barrera M, Pita Calandre E: Epilepsias y síndromes epilépticos en el niño. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Granada. Granada 1993.
62. Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia* 1996;37:1043-50.
63. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M, *et al.* Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Annals of Neurology* 1994;35:534-45.
64. Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García. Response to sequential treatment schedules in childhood epilepsy: risk for development of refractory epilepsy. *Seizure* 2009;18:620-4.
65. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group: Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991;337:1175-80.

66. Medial Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group: Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ*1993;306:1374-8.
67. Sirven JL, Sperling M, Wingerchuk MD. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission (Cochrane Methodology Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: Jon Wiley & Sons, Ltd.
68. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a comparison of six-week and nine-month taper period. *N Engl J Med* 1994;330:1407-10.
69. Shinnar S, Zacharowicz L, Moshe SL. Comienzo y terminación del tratamiento con antiepilepticos en niños y adolescentes. *Acta Neuropediátrica*1995;1:152-66.
70. Goowers WR. Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms and treatment. London, J &A Churchill, 1901.
71. Rodin EA: The prognosis of patients with epilepsy. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1968.
72. Elwes RD, Johson AL, Shorvon SD, Reynolds EH. The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Eng J Med*1984;311:944-7.

73. Collaborative Group for the Study of Epilepsy: Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. *Epilepsia* 1992;33:45-51.
74. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Smith B, Dooley J. Outcome of childhood epilepsy: A population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 1993;122:861-8.
75. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, Hart YM, Shorvon SD. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet* 1995;346:140-4.
76. Sillanpää M. Social functioning and seizure status of young adults with onset of epilepsy in childhood. *Acta Neurol Scand* 1983;68(Suppl.96):3-81.
77. First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993;43:478-83.
78. Cokerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997;38(1):34-46.
79. Arts WFM, Geerts AT, Brower A, Peters CB, Stroink H, van Donselaar CA: The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a

poor outcome. The Dutch study of Epilepsy in childhood. *Epilepsia* 1999;40:726-34.

80. Ramos Lizana J, Cassinello García E, Carrasco Marina LL, Vázquez López M, Martín González M, Muñoz Hoyos A. Remisión de la epilepsia tras el comienzo del tratamiento: estudio prospectivo en la infancia. *Rev Neurol* 2001;41:1021-6.

81. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B, et al. Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2001a;42:1553-62.

82. Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979;20:729-37.

83. Ramos Lizana J, Cassinello García E, Vázquez López M, Carrasco Marina LL, Muñoz Hoyos A, Martín González M. Remisión a largo plazo de la epilepsia en la infancia: estudio prospectivo. *Rev Neurol* 2002;34:824-9.

84. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, Stroink H, Peeters EA, Schmitz P, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004;127:1774-84.

85. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 2006;129:617-24.

86. Geerts A, Arts WF, Stroink H, Peeters E, Brouwer O, Peters B, et al. Course and outcome of childhood epilepsy: A 15-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 2010;51(7):1189-97.
87. Sillanpää M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain* 2009;132:989-98.
88. Berg AT, Levy SR, Testa FM, D'Souza R. Remission of Epilepsy after Two Drug Failures in Children: A Prospective Study. *Annals of Neurology* 2009;65:510-9.
89. Emerson R, D'souza BJ, Vining EP, Holden KR, Mellits ED, Freeman JM: Stopping medication in children with epilepsy. Predictors of outcome. *N Eng J Med* 1981;304:1125-9.
90. Arts WF, Visser LH, Loonen MC, Tjiam AT, Stroink H, Stuurman PM, et al. Follow-up of 146 children with epilepsy after withdrawal of antiepileptic therapy. *Epilepsia* 1988;29(3):244-50.
91. Thurston JH, Thurston DL, Hixon BB, Keller AJ. Prognosis in childhood epilepsy: additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. *N Engl J Med* 1982;Apr8;306(14):831-6.
92. Todt H. The late prognosis of epilepsy in childhood: results of a prospective follow-up study. *Epilepsia* 1984;25(2):137-44.

93. Bouma PA, Peters AC, Arts RJ, Stijnen T, Van Rossum J. Discontinuation of antiepileptic therapy: a prospective study in children. *J Neurol Neurosurg Psychiatri* 1987;50(12):1579-83.
94. Gherpelli JL, Kok F, Dal Forno S, Elkis LC, Lefevre BH, Diament AJ: Discontinuing medication in epileptic children: a study of risk factors related to recurrence. *Epilepsia* 1992;33(4):681-6.
95. Matricardi M, Brinciotti M, Benedetti P: Outcome after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(5):582-9.
96. Mastropaolo C, Tondi M, Carboni F, Manca S, Zoroddu F. Prognosis after therapy discontinuation in children with epilepsy. *Eur Neurol* 1992;32(3):141-5.
97. Dooley J, Gordon K, Camfield P, Camfield C, Smith E. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study. *Neurology* 1996;46:969-74.
98. Caviedes BE, Herranz JL. Seizure recurrence and risk factors after withdrawal of chronic antiepileptic therapy in children. *Seizure* 1998;7:107-14.
99. Altunbaşak S, Artar O, Burgut R, Yildiztaş D. Relapse risk analysis after drug withdrawal in epileptic children with uncomplicated seizures. *Seizure* 1999;8:384-9.

100. Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodríguez J, Aguilera- López P, Cassinello-García E. Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: A prospective study. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(1):68-73.
101. Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG, Brower OF. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology* 1997;48:430-7.
102. Bouma PAD, Westendorp RGJ, Van Dijk JG, Peters ACB, Brouwer OF. The outcome of absence epilepsy: a meta-analysis. *Neurology* 1996;47:802-8.
103. Olsson I, Hahberg G. Epidemiology of absence epilepsy. III. Clinical aspects. *Acta Ped Scand* 1991;80:1066-72.
104. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996;47:912-8.
105. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996;47:912-8.
106. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994;35:285-96.
107. Siren A, Eriksson K, Jalava H, Kilpinen-Loisa P, Koivikko M. Idiopathic generalised epilepsias with 3 Hz and major spike wave

discharges: a population-based study with evaluation and long-term follow-up in 71 patients. *Epileptic disord* 2002;3:209-16.

108. Calleja S, Salas-Puig J, Ribacoba R, Lahoz CH. Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate. *Seizure* 2001;10:424-7.

109. Martinez-Juarez IE, Alonso NE, Medina MT, Durón RM, Bailey JM, López-Ruiz M, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2006 May;129:1269-80.

110. Brorson LO, Wranel. Long-term prognosis in childhood epilepsy: survival and seizure prognosis. *Epilepsia* 1987;28:324-30.

111. Sillanpää M. Children with epilepsy as adults. *Acta Ped Scand* 1990;368(Suppl):5-75.

112. Shafer SQ, Hauser WA, Annegers JK, Klass DW. EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia* 1988;29:590-600.

113. Okuma T, Kumashiro H. Natural history and prognosis of epilepsy: report of a multiinstitutional study in Japan. *Epilepsia* 1981;22:35-53.

114. Braathen G, Andersson T, Gylje H, Melander H, Naglo AS, Norén L, et al. Comparison between one and three years of treatment in uncomplicated

childhood epilepsy: a prospective study. I. Outcome in different seizure types. *Epilepsia* 1996;37:822-32.

115. Andersson T, Braathen G, Persson A, Theorell K. A comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study. II. The EEG as predictor of outcome after withdrawal of treatment. *Epilepsia* 1997;38(2):225-32.

116. Peters AC, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, van Donselaar CA. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology* 1998;50:724-30.

117. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994;44:601-8.

118. McDonal BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sader JWAS, Shorvon SD. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000;48:833-41.

119. Ko T, Holmes G. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 1999;110:1245-51.

120. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal Medicine* 2000;342:314-9.

121. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *European Journal of Neurology* 2006;13:277-82.
122. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78:1548-54.
123. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug?. *Journal of Pediatrics* 1997;131: 821-4.
124. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rappaport S, Beckerman B. Early Development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001;56:1445-52.
125. Geerts A, Brouwer O, Stroink H, van Donselaar C, Peters B, Peeters EI, *et al.* Onset of intractability and its course over time: The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 2012;53:741-51.
126. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, DiMario F, *et al.* How long does it takes for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Annals of Neurology* 2006;60:73-9.

127. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008;49(7):1230-8.
128. Berg AT, Levy SR, Novotny E, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia* 1996;37(1):24-30.
129. Casetta I, Granieri E, Monetti VC, Gilli G, Tola MR, Paolino E, *et al.* Early predictors of intractability in childhood epilepsy: a community-based case-control study in Copparo, Italy. *Acta Neurol Scand* 1999;99:329-33.
130. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatric Neurology* 2002;27(3):186-91.
131. Kwong K, Sung W, Wong S, Kwan T. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatric Neurology* 2003;29(1):46-52.
132. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K: Refractory childhood epilepsy and factors related to refractoriness. *Epilepsia* 2000;41(Suppl.9):14-17.
133. Sillanpää M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia* 1993;34(5):930-6.
134. Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. Early prediction of refractory epilepsy in childhood. *Seizure* 2009;18:412-6.

135. Oskoui M, Mebster RI, Zhang X, Shevell MI. Factors predictive of outcome in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 2005;20:898-904.

136. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, 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;51:1069-77.

137. Altman DG. Practical statistics for medical research. Chapman & Hall. London 1991.

138. Marubini E, Valssechi MG. Analysing survival data from clinical trials and observational studies. John Wiley & Sons Ltd. Chicester 1995.

139. Sánchez-Cantalejo Ramírez E. Test para comparar dos pruebas. En Burgos Rodríguez R. Metodología para la investigación. Escuela Andaluza de Salud Pública. 1996;197-227.

140. World Medical Association. World Medical Association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191-4.

