

UNIVERSIDAD DE GRANADA. FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

**Estudio prospectivo de la respuesta
al tratamiento farmacológico en la
epilepsia infantil.
Epilepsia refractaria y
factores pronósticos.**

Tesis doctoral

PATRICIA AGUILERA LÓPEZ

Director:

Dr. Julio Ramos Lizana

Codirectores:

Dr. Manuel Martín González

Antonio Muñoz Hoyos

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Patricia Aguilera López
D.L.: GR. 3529-2009
ISBN: 978-84-692-6413-3

A mis padres.

Agradecimientos.

A Julio, mi *carcelero*, por su generosidad. Sin él, este trabajo habría sido imposible.

A Óscar, por las horas robadas.

A Javier, por su ayuda desinteresada.

A Elisa, por su infinita paciencia.

A Mariano, por el despliegue tecnológico.

A todos y cada uno de los miembros del Servicio de Pediatría del Hospital Torrecárdenas, por la colaboración prestada.

DIRECCIÓN Y CERTIFICACIONES	12
------------------------------------	-----------

ABREVIATURAS	15
---------------------	-----------

GLOSARIO DE TÉRMINOS	16
-----------------------------	-----------

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1. Aspectos generales.	21
-------------------------------	-----------

1.1. Definiciones y clasificaciones.	21
---	-----------

1.1.1. Delimitación del concepto de crisis epiléptica	22
--	-----------

1.1.2. Crisis epilépticas.	24
-----------------------------------	-----------

1.1.3. Epilepsia.	31
--------------------------	-----------

1.1.4. Síndromes epilépticos.	31
--------------------------------------	-----------

1.2. Incidencia y prevalencia de la epilepsia.	35
---	-----------

1.3. Etiología de la epilepsia.	37
--	-----------

1.4. Diagnóstico y valoración del paciente con crisis epilépticas.	38
---	-----------

1.4.1. EEG.	39
--------------------	-----------

1.4.2. Técnicas de neuroimagen.	40
--	-----------

1.4.3. Tipo de crisis y síndrome epiléptico.	42
---	-----------

1.5. Tratamiento de la epilepsia.	42
--	-----------

1.5.1. ¿Puede el tratamiento alterar la historia natural de la enfermedad?	42
---	-----------

1.5.2. Inicio del tratamiento.	43
---------------------------------------	-----------

1.5.3. Elección del fármaco antiepiléptico.	44
1.5.4. Controles durante el tratamiento.	46
1.5.5. Supresión del tratamiento.	49
2. Pronóstico de la epilepsia.	51
2.1. Pronóstico a corto plazo.	54
2.1.1. Curso inicial de la epilepsia en tratamiento.	54
2.1.2. Respuesta a sucesivos regímenes terapéuticos.	56
2.2. Pronóstico a largo plazo.	59
2.2.1. Probabilidad de alcanzar una remisión prolongada con o sin tratamiento.	59
2.2.2. Recurrencia tras la supresión del tratamiento.	61
2.3. Factores pronósticos.	62
2.3.1. Valor pronóstico del diagnóstico de síndrome epiléptico.	62
2.3.2. Otros factores pronósticos.	65
3. Epilepsia refractaria o intratable.	70
3.1. Definición de epilepsia refractaria.	71
3.2. Incidencia de la epilepsia refractaria.	73
3.3. Factores predictores de refractariedad.	76

CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. Justificación.	95
2. Objetivos.	99

CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Definiciones y criterios de clasificación.	104
2. Material.	114
2.1 Selección de la muestra.	114
3. Métodos.	116
3.1. Método clínico.	116
3.1.1.- Valoración inicial.	116
3.1.2.- Seguimiento.	117
3.1.3.- Tratamiento.	117
3.2. Método analítico.	119
3.2.1.- EEG.	119
3.3. Método estadístico.	120
3.3.1 Breve descripción de los métodos estadísticos empleados.	120
3.3.2. Estrategia de análisis de datos y definición de las variables.	124
A. Control inicial de las CE.	124
A.1. Probabilidad de lograr la remisión inicial de la epilepsia.	124
A.2. Respuesta a los sucesivos regímenes terapéuticos.	125
A.2.1. Descripción de los diferentes regímenes terapéuticos empleados.	125
A.2.2. Probabilidad de responder a los sucesivos regímenes terapéuticos.	126
B. Epilepsia refractaria.	128
B.1. Estudio de la influencia de los diferentes criterios diagnósticos sobre la estimación de la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria.	128

B.2. Cálculo del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo.	128
B.3. Estudio de la evolución temporal de la epilepsia refractaria.	129
B.4. Estudio de los posibles factores predictores del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria presentes en los primeros 6 meses tras el diagnóstico de la enfermedad.	129
4. Aprobación por el Comité Ético y consentimientos informados.	132

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

1. Características generales de la muestra.	135
1.1. Selección de la muestra.	135
1.2. Seguimiento.	135
1.3. Edad.	136
1.4. Sexo.	137
1.5. Antecedentes personales y familiares.	137
1.6. Número de CE antes de la primera consulta.	137
1.7. Características clínicas de la primera CE.	139
1.8. Número de CE en los primeros 6 meses de evolución.	139
1.9. Tipo de CE en los primeros 6 meses de evolución.	139
1.10. Electroencefalograma.	141
1.11. Neuroimagen.	141
1.12. Etiología.	143
1.13. Clasificación sindrómica.	146

2. Pronóstico global de la epilepsia de reciente diagnostico.	150
2.1. Probabilidad global de remisión de la epilepsia.	151
2.2. Respuesta de los pacientes a los sucesivos regímenes terapéuticos empleados.	155
2.2.1. Probabilidad de respuesta al primer régimen terapéutico.	159
2.2.2. Probabilidad de respuesta al segundo régimen terapéutico.	161
2.2.3. Probabilidad de respuesta al tercer régimen terapéutico.	163
2.2.4. Probabilidad de respuesta al cuarto y sucesivos regímenes terapéuticos.	165
2.2.5. Probabilidad de responder finalmente a los subsiguientes regímenes terapéuticos tras el fracaso por falta de eficacia de un determinado régimen.	167
3. EPILEPSIA REFRACTARIA.	171
3.1. Estudio de la influencia de los diferentes criterios diagnósticos sobre la estimación de la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria.	171
3.2. Calculo del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo aplicando el criterio principal de refractariedad.	172

3.3. Estudio de la evolución temporal de la epilepsia intratable.	174
3.4. Estudio de los factores identificables precozmente como predictores del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria presentes en los 6 primeros meses tras el diagnóstico de la enfermedad.	175
3.4.1. Síndromes epilépticos.	175
3.4.2. Otros factores pronósticos.	177
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	203
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	237
BIBLIOGRAFÍA	244

Dirección y certificaciones.

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

CERTIFICA *que:* **D^a PATRICIA AGUILERA LÓPEZ,** *licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Pediatría, ha realizado bajo nuestra dirección su Trabajo de Investigación Prospectivo para la confección de su* **TESIS DOCTORAL sobre el tema: "RESPUESTA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA EPILEPSIA INFANTIL. EPILEPSIA REFRACTARIA Y FACTORES PRONÓSTICOS."** *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, Mayo de 2009

D. MANUEL MARTÍN GONZÁLEZ. *Doctor en Medicina y Cirugía. Profesor asociado de la Universidad de Almería.*

CERTIFICA *que:* **D^a PATRICIA AGUILERA LÓPEZ,** *licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Pediatría, ha realizado bajo nuestra dirección su Trabajo de Investigación Prospectivo para la confección de su*
TESIS DOCTORAL sobre el tema: "RESPUESTA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA EPILEPSIA INFANTIL. EPILEPSIA REFRACTARIA Y FACTORES PRONÓSTICOS." *La que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme en su presentación para ser juzgada.*

Dr. Manuel Martín González

En Granada, Mayo de 2009

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

CERTIFICA *que:* **D^a PATRICIA AGUILERA LÓPEZ,** *licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Pediatría, ha realizado bajo nuestra dirección su Trabajo de Investigación Prospectivo para la confección de su* **TESIS DOCTORAL sobre el tema: "RESPUESTA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA EPILEPSIA INFANTIL. EPILEPSIA REFRACTARIA Y FACTORES PRONÓSTICOS."** *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, Mayo de 2009

Abreviaturas.

CE: crisis epiléptica.

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.

ACV: accidente cerebrovascular.

EIM: error innato del metabolismo.

Glosario de términos.

Crisis epiléptica: manifestación clínica de una descarga anormal y excesiva de un grupo de neuronas en el cerebro.

Crisis epiléptica criptogénica: CE supuestamente sintomática pero en la que la causa permanece "oculta" o desconocida.

Crisis epiléptica idiopática: CE con características clínicas y electroencefalográficas que sugieren un origen genético.

Crisis epiléptica no provocada: CE que ocurre sin ningún factor desencadenante próximo en el tiempo.

Crisis epiléptica provocada o sintomática aguda: CE que ocurre en relación temporal íntima con un factor precipitante conocido, como un trastorno sistémico agudo (metabólico o tóxico) o una afección aguda del SNC.

Crisis epiléptica sintomática o CE sintomática remota: CE no provocada que ocurre en un paciente con antecedentes de un trastorno que aumenta significativamente el riesgo de padecer epilepsia.

Remisión: período libre de CE.

Remisión inicial: periodo libre de CE, independientemente de que se hayan producido o no recurrencias posteriores.

Remisión terminal: período libre de CE, sin recurrencias, hasta el momento de finalizar el período de estudio.

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 este trabajo, 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⁾. En consecuencia, los conceptos y definiciones empleados en este estudio, que serán expuestos seguidamente, proceden de estas clasificaciones.

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⁾ y una propuesta de definición de los términos crisis epiléptica y epilepsia

(2005)⁽⁷⁾. No se han elaborado nuevas recomendaciones para los estudios epidemiológicos que sustituyan a las previas.

No obstante, las nuevas clasificaciones y definiciones han sido objeto de numerosas críticas y apenas han sido empleadas aún en los estudios epidemiológicos. Desde nuestro punto de vista, el principal problema es que las nuevas definiciones resultan poco operativas para ser utilizadas en este tipo de estudios. Haciéndose eco de estas preocupaciones, la ILAE está actualmente trabajando en una nueva clasificación.

1.1.1 Delimitación del concepto de crisis epiléptica.

Las crisis epilépticas (CE) constituyen tan sólo uno de los múltiples tipos de episodios paroxísticos que afectan a las funciones cerebrales. Con el fin de delimitar el concepto de CE, el Diccionario de la Epilepsia, elaborado por un grupo de expertos dirigidos por Gastaut (1973)⁽⁸⁾, distinguía los términos de crisis, crisis cerebral, crisis epiléptica y convulsión.

Crisis o ataque:

Episodio súbito que afecta a una persona en aparente buen estado de salud o agravación brusca de un estado crónico (p.ej ataque cardíaco)^(8, 9, 10)

Crisis cerebral:

Ataque de origen cerebral que afecta a una persona en aparente estado de buena salud o que agrava súbitamente ciertos estados patológicos crónicos. Estos ataques consisten en fenómenos anormales, súbitos y transitorios, de tipo motor, sensitivo-sensorial, autonómico o psíquico, como resultado de una disfunción cerebral transitoria, parcial o generalizada. Las crisis cerebrales pueden ser clasificadas dependiendo de su origen en: *epilépticas*, *anóxicas* (p.ej síncope), *tóxicas* (p.ej provocadas por la toxina tetánica), *metabólicas* (p.ej por insuficiencia hepática o hipoglucemia), *psíquicas* (p.ej crisis de ansiedad), *hípnicas* (que dan lugar a sueño patológico como la narcolepsia o que ocurren durante el sueño fisiológico como el sonambulismo). Es conveniente resaltar que un mismo agente puede producir crisis cerebrales por diferentes mecanismos, por ejemplo, un trastorno metabólico puede generar una crisis cerebral anóxica o epiléptica.

La anterior no es una clasificación fisiopatogénica, de modo que, por ejemplo, hípnico no significa producido por el sueño, sino relacionado con él.

Crisis epiléptica:

Crisis cerebral que resulta de una descarga neuronal excesiva.

Convulsión:

Contracción involuntaria de la musculatura corporal. Dependiendo de su naturaleza continua o discontinua, las convulsiones pueden clasificarse en tónicas o clónicas y, en función de su origen, en cerebrales o espinales. El mecanismo productor de las convulsiones puede ser 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.

1.1.2. Crisis epilépticas.

Manifestación clínica que, presumiblemente, es el resultado de una descarga anormal y excesiva de un grupo de neuronas cerebrales. Desde el punto de vista semiológico consiste en fenómenos anormales, transitorios y súbitos que pueden incluir alteración de la consciencia y fenómenos motores, sensoriales, autonómicos o psíquicos percibidos por el paciente o por un observador⁽⁴⁾.

Clasificación semiológica de las CE

A lo largo de la historia, la clasificación semiológica de las CE ha sido objeto de un intenso debate que, aún hoy, persiste.

En el momento de iniciar este estudio, se encontraba vigente la clasificación de 1981 ⁽¹⁾. Según ésta, 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.

De acuerdo con esta clasificación las **crisis parciales** son aquellas en las cuales la primera manifestación clínica y electroencefalográfica indica la activación de un sistema neuronal limitado a una parte de un hemisferio cerebral. En cambio en las **crisis generalizadas** la primera manifestación clínica indica el compromiso inicial de ambos hemisferios, la conciencia puede alterarse (aunque esto no siempre ocurre), las manifestaciones motoras son bilaterales y las manifestaciones electroencefalográficas ictales son inicialmente bilaterales y presumiblemente reflejan una descarga neuronal que rápidamente se difunde en ambos hemisferios. Las **crisis inclasificables** no pueden ser incluidas en ninguno de los grupos anteriores por falta de datos o inexactitud de los mismos. Esta es la terminología empleada en nuestro estudio.

La **tabla I** resume la clasificación internacional de las CE de 1981.

I. CRISIS PARCIALES, FOCALES O LOCALES

A. Crisis parciales simples (sin alteración de la conciencia)

1. Con signos motores
 - (a) Focal motora sin marcha
 - (b) Focal motora con marcha (Jacksoniana)
 - (c) Versiva
 - (d) Postural
 - (e) Fonatoria (vocalización o impedimento del habla)
 - (e) Gustatoria
 - (f) Vertiginosa
2. Con signos somatosensoriales o sensoriales especiales (alucinaciones simples, p.ej, hormigueos, luces...)
3. Con signos o síntomas autonómicos (sensación epigástrica, palidez, sudoración, rubor, piloerección, midriasis)
4. Con síntomas psíquicos (alteración de las funciones cerebrales superiores) *.
 - (a) Disfásica
 - (b) Dismnésica (p.ej déjà vu)
 - (c) Cognitiva (p.ej estado de ensueño)
 - (d) Afectiva (miedo, enojo etc)
 - (e) Ilusiones (p.ej macropsias)
 - (f) Alucinaciones estructuradas (p.ej música, escenas)

B. Crisis parciales complejas (con alteración de la conciencia)

1. Parcial simple, seguida por alteración de la conciencia
 - (a) Con características de crisis parcial simple: (A1-A4) seguida de alteración de la conciencia
 - (b) Con automatismos
2. Alteración de la conciencia desde el comienzo
 - (a) Con alteración de la conciencia solamente
 - (b) Con automatismos

C. Crisis parciales que evolucionan a CTGG (CTGG 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*
 - (a) Con alteración de la conciencia únicamente
 - (b) Con componentes clónicos leves
 - (c) Con componente atónico
 - (d) Con componente tónico
 - (e) Con automatismos
 - (f) Con componentes autonómicos

2. Ausencias atípicas. Pueden tener:

- (a) Cambios en el tono, más pronunciados que en A1
- (b) comienzo y/o terminación no abruptos

B. Crisis mioclónicas

C. Crisis clónicas

D. Crisis tónicas

E. CTGG

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 aparecen solas o combinadas.

Tabla I

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

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 sin ningún 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. Dentro del grupo de CE no provocadas, Hauser y cols.^(11, 12) propusieron diferenciar dos grupos, las CE sintomáticas remotas y las CE idiopáticas. Consideraban CE sintomáticas remotas a las CE ocurridas en un individuo con historia de una agresión al SNC previa (y remota en el tiempo)

a la crisis. Dentro de los posibles antecedentes (TCE, infección del SNC, etc) incluían los déficits neurológicos presentes al nacimiento: retraso mental y/o parálisis cerebral. En realidad, los pacientes con este tipo de déficits neurológicos fueron inicialmente considerados en un grupo independiente ⁽¹¹⁾ pero posteriormente se incluyeron dentro de las CE sintomáticas remotas ⁽¹²⁾. Por el contrario, consideraban CE idiopáticas a aquellas ocurridas en individuos sin una agresión previa al SNC que implicara un aumento demostrado del riesgo de sufrir epilepsia.

En 1993 estos conceptos recibieron el refrendo de la ILAE con la publicación de las recomendaciones para los estudios epidemiológicos sobre epilepsia ⁽⁴⁾. En esta clasificación, las CE no provocadas se subdividen a su vez en sintomáticas remotas, idiopáticas y criptogénicas. Ésta es la terminología que emplearemos en nuestro trabajo, en la que el grupo de crisis idiopáticas de Hauser se divide en dos nuevos grupos: las crisis idiopáticas y las criptogénicas.

Las definiciones de las Recomendaciones para Estudios epidemiológicos sobre epilepsia de la ILAE son las siguientes **(Tabla II)**:

- *Crisis epilépticas provocadas o sintomáticas agudas*: son crisis que ocurren en asociación temporal estrecha con un trastorno sistémico agudo, metabólico o tóxico, o en asociación con una lesión aguda del sistema nervioso central (infección, accidente cerebrovascular, traumatismo craneal,

hemorragia intracerebral, intoxicación o deprivación etílica aguda).

- *Crisis epilépticas no provocadas:*
 - Crisis sintomáticas remotas: ocurren en relación con una enfermedad previa que incrementa sustancialmente el riesgo de sufrir crisis epilépticas. En estos casos, la epilepsia es debida a una lesión del sistema nervioso central, como infección, traumatismo cerebral o enfermedad cerebrovascular, que se presume han dado lugar a una lesión estática.
 - Crisis idiopáticas: son crisis con particulares características clínicas y electroencefalográficas y una etiología presumiblemente genética.
 - Crisis criptogénicas: este término incluye las 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. CE PROVOCADAS O SINTOMATICAS AGUDAS

TCE: CE en los primeros 7 días después de un TCE.

Accidente cerebrovascular: CE en los primeros 7 días después de un ACV

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, fármacos, tóxicos ambientales o alcohol.

Deprivación: CE en asociación con deprivación de alcohol o drogas

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. SINTOMATICAS O SINTOMATICAS REMOTAS****2.1.1. Debidas a condiciones “estáticas”**

TCE: CE que ocurren más de 7 días después de un TCE y que cumplen ≥ 1 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 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:

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 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 > riesgo de epilepsia.

2.1.2. Debidas a condiciones “progresivas”:

Trastornos neurológicos progresivos: neoplasias, infecciones, enfermedades autoinmunes, EIM, enfermedades neurológicas degenerativas.

2.2 IDIOPATICAS**2.3 CRIPTOGENICAS****Tabla II**

Clasificación etiológica de las CE⁽⁴⁾.

1.1.3. Epilepsia.

Afección caracterizada por la recurrencia (dos o más) de crisis epilépticas no provocadas.^(4, 13)

Varias crisis ocurridas en un período de 24 horas, se consideran una única crisis (CE múltiple), al igual que un episodio de status epiléptico. Quedan excluidos los individuos que tienen únicamente crisis febriles o convulsiones neonatales. En caso de aparición de un único episodio, se habla de CE aislada o única.

1.1.4 Síndromes epilépticos.

Los **síndromes epilépticos** se definen como un “grupo de signos y síntomas que habitualmente se presentan conjuntamente”. Se ha descrito 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. Informaciones de este tipo

no pueden deducirse de la simple clasificación del tipo de CE que padece el paciente.

Los síndromes epilépticos se clasifican en generalizados y parciales (o relacionados con la localización) y cada uno de ellos, a su vez, en idiopáticos, criptogénicos o sintomáticos ⁽³⁾ **(Tabla III).**

Los conceptos "idiopático", "criptogénico" y "sintomático", que hacen referencia a la etiología de la epilepsia, se definen en la clasificación de 1989⁽³⁾ de la siguiente manera:

Las **epilepsias y síndromes idiopáticos** son trastornos "no precedidos u ocasionados por otros". No existe causa subyacente alguna aparte de una posible predisposición hereditaria. Se definen por sus características clínicas y electroencefalográficas, comienzo edad-dependiente y una etiología presumiblemente genética.

Las **epilepsias y síndromes sintomáticos** se consideran la consecuencia de un trastorno conocido o sospechado del sistema nervioso central.

El término **criptogénico** se refiere a un trastorno cuya causa está "escondida u oculta". Se presume que las epilepsias criptogénicas son epilepsias sintomáticas en las que la etiología permanece desconocida.

El síndrome epiléptico más frecuente en la infancia es la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales,

supone el 13-25% de los casos en pacientes menores de 15 años ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ y el 24% de los casos en niños en edad escolar⁽¹⁹⁾. Las epilepsias ausencias (infantil y juvenil) suponen el 10-15% de los casos en la infancia^(14, 20, 21). La epilepsia mioclónica juvenil, cuya incidencia se desconoce con exactitud, podría suponer el 5% de los casos⁽²²⁾.

Existen otros síndromes poco frecuentes, como el síndrome de West, que constituye el 2% de los casos de epilepsia infantil, el síndrome de Lennox-Gastaut, que supone entre el 1 y el 2%⁽²²⁾ y algunos más, como la epilepsia con ausencias mioclónicas, la afasia epiléptica adquirida o la epilepsia con punta onda continua durante el sueño lento, por citar algunos de ellos, que son excepcionales en la población general.

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 ^(14, 17, 18, 21, 23) indican que muchos pacientes quedan en categorías poco definidas como las epilepsias relacionadas con la localización criptogénicas o las epilepsias sin rasgos inequívocos de inicio focal o generalizado. 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. ^(17, 18)

<p>1. E. y S.E. RELACIONADOS CON LA LOCALIZACION (FOCALES, LOCALES, PARCIALES)</p> <p>1.1. IDIOPATICOS (Con comienzo relacionado con la edad)</p> <ul style="list-style-type: none"> E. benigna de la infancia con puntas centrotemporales E. infantil con paroxismos occipitales E. primaria de la lectura <p>1.2. SINTOMATICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> E. parcial continua crónica progresiva de la infancia Síndromes caracterizados por crisis con modos específicos de precipitación <p>1.3. CRIPTOGENICAS</p> <p>2. E. Y S.E GENERALIZADOS</p> <p>2.1. IDIOPATICOS (con comienzo relacionado con la edad)</p> <ul style="list-style-type: none"> Convulsiones neonatales familiares benignas Convulsiones neonatales idiopáticas benignas Epilepsia mioclónica benigna de la lactancia Epilepsia ausencia infantil (picnolescia) Epilepsia ausencia juvenil Epilepsia mioclónica juvenil (petit mal impulsivo) Gran mal del despertar Otras epilepsias generalizadas idiopáticas no definidas Epilepsias con crisis precipitadas por modos específicos de activación <p>2.2. CRIPTOGENICAS Y/O SINTOMATICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de West Síndrome de Lennox-Gastaut Epilepsia mioclónico-astática Epilepsia con ausencias mioclónicas <p>2.3. SINTOMATICAS</p> <p>2.3.1. ETIOLOGIA NO ESPECIFICA</p> <ul style="list-style-type: none"> Encefalopatía mioclónica precoz Encefalopatía epiléptica de la lactancia precoz con burst-suppression Otras no definidas <p>2.3.2. SINDROMES ESPECIFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> Malformaciones Errores innatos del metabolismo <p>3. E. Y S.E INDETERMINADOS (FOCALES Y/O GENERALIZADAS)</p> <p>3.1. CON CRISIS FOCALES Y GENERALIZADAS</p> <ul style="list-style-type: none"> Convulsiones neonatales Epilepsia mioclónica severa del lactante Epilepsia con punta onda continua durante el sueño lento Afasia epiléptica adquirida (Sind de Landau-Kleffner) Otras no definidas <p>3.2. SIN CRISIS INEQUIVOCAMENTE CLASIFICABLES COMO FOCALES O GENERALIZADAS</p> <p>4. SINDROMES ESPECIALES</p> <p>4.1 SINDROMES RELACIONADOS CON LA SITUACION</p> <ul style="list-style-type: none"> Convulsiones febriles Crisis aisladas o Status epiléptico aislado Crisis que ocurren sólo cuando hay una determinada situación metabólica o tóxica

Tabla III

Clasificación de las Epilepsias y Síndromes epilépticos ⁽³⁾.

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 ⁽²²⁾

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. El pico de incidencia de la primera convulsión febril se sitúa en el segundo año de vida. Alrededor del 30% de los niños presentará nuevas convulsiones febriles a lo largo de su infancia y un 3-6% desarrollarán más tarde una ⁽²²⁾.

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 tienen, además, un mayor riesgo de desarrollar una epilepsia que depende de la enfermedad o del trastorno responsable de las CE⁽²²⁾.

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)^(24, 25).

Se estima que la **prevalencia de epilepsia infantil** se sitúa alrededor del 0.5% de niños en edad escolar^(25, 26),

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^(22, 25).

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⁽²⁷⁾ pretende esquematizar esta cuestión.

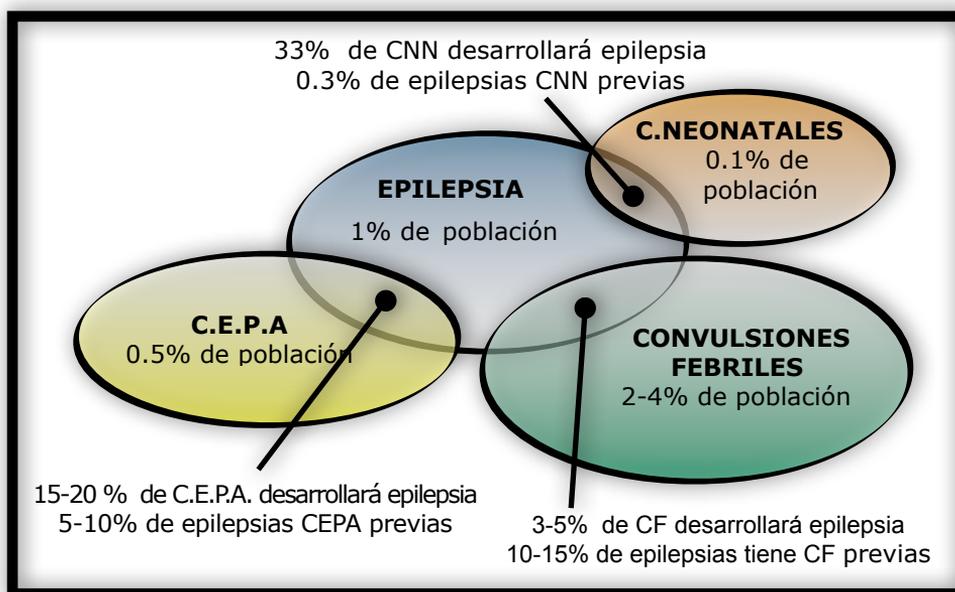


Fig 1.

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^(12, 19, 24, 27, 24, 28).

Sin embargo las causas de la epilepsia varían significativamente en función de la edad según se muestra en la **tabla IV**, elaborada con datos de Hauser⁽²⁷⁾. 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.

ETIOLOGÍA	< 15 años	15-34 años	35-64 años	> 64 años
Idiopáticas/ criptogénicas	67,6%	83,9%	55,2%	48,9%
Congénitas	20%	3,4%	3,3%	0,5%
TCE	4,7%	4,7%	9,9%	3,3%
ACV	1,5%	1,3%	15,5%	32,4%
Neoplasias	1,5%	3,4%	10,5%	2,7%
Infecciones del SNC	4%	2,5%	2,2%	0,5%
Enf. neurodegenerativas	0,7%	0,8%	3,3%	11,5%

Tabla IV

Etiología de la epilepsia por grupos de edad⁽²⁷⁾

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 (fundamentalmente meningitis, encefalitis y traumatismos craneoencefálicos) o alteraciones metabólicas o electrolíticas, se asume que el paciente ha sufrido una **CE no provocada**.

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⁽³⁰⁻³²⁾.

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 ^(30, 33) .

El primer EEG se encuentra alterado en un 30-60% de los pacientes epilépticos. La repetición de registros, incluyendo un periodo 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, 34-37).

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⁽³⁰⁾.

Los *procedimientos de activación* empleados durante la realización del EEG permiten aumentar el rendimiento de la prueba induciendo o incrementando los paroxismos epiléptógenos. 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⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

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⁽³⁰⁻³²⁾, 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.

1.4.2. Técnicas de neuroimagen.

Estudios previos al inicio de este trabajo mostraban que la TC craneal podía encontrar lesiones tratables sólo en un 0-3% de los niños con crisis epilépticas⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ 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)⁽⁴⁴⁾. 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%^(32, 45, 46).

Tal como sugerían los estudios iniciales, la probabilidad de encontrar alteraciones en las pruebas de neuroimagen es mayor en los niños con CE parciales, una exploración neurológica o un EEG anormales (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^(45,46).

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^(30, 32).

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^(31, 47).

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 (parcial, generalizada o indeterminada) como el diagnóstico de síndrome epiléptico.

1.5. Tratamiento de la epilepsia.

1.5.1. ¿Puede el tratamiento alterar la historia natural de la enfermedad?

Los FAEs son incuestionablemente útiles para prevenir la recurrencia de las CE. Sin embargo, la respuesta a la pregunta de si la supresión de las CE puede alterar el curso de la epilepsia, impedir el desarrollo de una epilepsia crónica y

mejorar el pronóstico a largo plazo del paciente ha sido objeto de enconado debate.

Es el conocido principio clásico de que “las crisis epilépticas engendran crisis epilépticas”, profundamente arraigado en la mentalidad de neurólogos y neuropediatras⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, actualmente existen evidencias que apoyan la idea de que el único beneficio del tratamiento antiepiléptico es prevenir las recurrencias^(49- 54), pero que no modifica el pronóstico a largo plazo de la enfermedad.

1.5.2. Inicio del tratamiento.

La decisión de iniciar un tratamiento después de una primera CE debe tener en cuenta varios factores: el riesgo de recurrencia tras una primera CE, la eficacia del tratamiento, la posibilidad de que un tratamiento precoz influya favorablemente en el curso de la epilepsia y el riesgo de efectos adversos relacionados con la medicación.

El riesgo de recurrencia tras una primera CE no provocada en la infancia se encuentra entre el 40 y el 60%⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Después de la segunda CE, el riesgo de recurrencia de una tercera CE es de al menos el 60%^(20, 54, 58-60).

Entre el 25 y el 41% de los pacientes tratados con antiepilépticos presentan recurrencias de las CE⁽⁶¹⁾.

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 ^(54, 62).

Tal y como se ha comentado anteriormente, no existen datos convincentes que demuestren que el tratamiento precoz tenga un efecto favorable en el proceso de epileptogénesis.

En relación con los efectos adversos derivados de la utilización de fármacos antiepilépticos, en la infancia son especialmente preocupantes los efectos cognitivos y sobre el comportamiento⁽⁶³⁾ que pueden generar los tratamientos. Entre 20-30% de pacientes de un gran estudio aleatorizado realizado para comparar la efectividad de varios fármacos antiepilépticos de uso común (SANAD) ⁽⁶⁴⁾ tuvieron que suspender la medicación por efectos adversos inaceptables ^(54, 65, 66).

Valorando los beneficios e inconvenientes de iniciar un tratamiento antiepiléptico, la opinión más extendida en la actualidad es que, en general, no debe iniciarse un tratamiento antiepiléptico hasta que no han ocurrido al menos dos CE no provocadas ⁽³⁶⁾.

1.5.3. 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 ⁽⁹⁾.

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 ⁽⁶⁷⁾.

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^(30, 31, 65, 66,68).

En general, si la dosis inicial del fármaco no consigue el control de las CE, ésta debe aumentarse progresivamente hasta lograrlo o hasta la aparición de efectos adversos.

Si el primer fármaco elegido no suprime las CE se ensayarán otros fármacos en monoterapia. La dosis del primer fármaco puede disminuirse gradualmente al tiempo que se aumenta la del segundo o bien asociarlos temporalmente, suspendiendo el primer fármaco cuando se ha logrado el control de las CE. De este último modo se comprueba si la eficacia del tratamiento puede atribuirse al segundo fármaco o a la combinación de ambos. Los fármacos ineficaces pueden suspenderse en un periodo de 1 a 3 meses.

El empleo de varios fármacos en politerapia puede originar interacciones farmacológicas, aumentar la incidencia de efectos secundarios e incluso puede incrementar la frecuencia de crisis epilépticas. Por tanto debe reservarse para aquellos casos en los que hayan fracasado una o dos monoterapias.

1.5.4. Controles durante el tratamiento.

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 ⁽⁹⁾.

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 preferible 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 2 ensayos clínicos aleatorizados, uno con cegamiento y otro sin él, que afirmaban 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 ⁽³⁰⁾.

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.

EEG:

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.

La realización de EEG rutinarios, por ejemplo una vez al año, si bien es una práctica habitual⁽⁶⁷⁾ no tiene en la práctica utilidad alguna y, como veremos más adelante, la utilidad del EEG previo a la supresión del tratamiento es controvertida.

1.5.5. Supresión del tratamiento.

El riesgo de recurrencia tras la supresión del tratamiento se encuentra en torno al 30% en la infancia⁽⁶⁹⁾.

En la actualidad hay pruebas de que la supresión de la medicación no modifica el pronóstico a largo plazo de la epilepsia⁽⁷⁰⁾.

La cuestión de si la duración del tratamiento tiene o no relación con el riesgo de recurrencia al suspenderlo^(71, 72) no se ha aclarado por completo.

Una revisión sistemática acerca del riesgo de recurrencia en niños libres de crisis durante un tiempo menor o mayor de 2 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⁽⁷³⁾. 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^(72, 74, 75).

En líneas generales, se recomienda suspender el tratamiento cuando el paciente alcanza un periodo libre de CE de entre 2 y 4 años^(36, 71). 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.

El periodo de tiempo en el que debe retirarse la medicación es un factor escasamente investigado. Un estudio realizado con población infantil, encontró un riesgo de recurrencia ligeramente mayor en aquellos niños en los que la medicación se había suprimido en una pauta corta (6 semanas) que en aquellos en los que se retiró de forma más lenta (9 meses), aunque las diferencias no fueron significativas⁽⁷⁵⁾.

En el ensayo clínico del MRC^(72, 74), el riesgo de recurrencia a los dos años tras suprimir la medicación en un tiempo mínimo de 6 meses fue del 41%. En cambio en otro estudio, llevado a cabo exclusivamente con niños, en el que la medicación se suprimió en menos de tres meses en el 85% de los pacientes, el riesgo de recurrencia a los 2 años fue de tan sólo el 32%⁽⁶⁹⁾.

Aunque algunos autores aconsejan periodos de tiempo prolongados, lo cierto es que se desconoce la duración óptima del período de supresión de la medicación antiepiléptica y que, aunque retiradas más rápidas parecen asociarse con un riesgo de recurrencia ligeramente mayor, esta asociación no ha podido demostrarse claramente.

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 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"*⁽⁷⁶⁾. Ya en los años 60 del pasado siglo, Rodin⁽⁷⁷⁾ 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*⁽⁷⁸⁻⁸²⁾, y que la idea original del mal pronóstico de la epilepsia tuvo su origen en las *deficiencias metodológicas* que presentaban 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.

Indudablemente, el *tratamiento antiepiléptico* modifica 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^(49, 54). 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⁽⁷⁴⁾. 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 previos 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⁽⁷⁸⁾, 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⁽⁷⁹⁾ 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^(81, 83). 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⁽⁵⁴⁾.

En lo que se refiere específicamente a población infantil, se han realizado otros tres estudios de cohortes prospectivos incluyendo todo tipo de crisis. Se trata de muestras hospitalarias razonablemente representativas de la población general. En el primero, con una muestra de 466 niños menores de 16 años⁽⁸⁴⁾, se encontró una probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años del 57% a los 2 años. En el segundo, 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⁽⁸⁵⁾. En el tercero, 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⁽⁸⁶⁾.

*En resumen, podemos decir que 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 **73-96%** a los 5 años en estudios que incluyen únicamente **niños**.*

La **tabla V** pretende resumir y esquematizar los resultados anteriores.

	REMISIÓN INICIAL DE 2 AÑOS (%)							
	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años
Elwes 84 ⁽⁷⁸⁾	35	57	73	79	-	-	82	-
Collaborative group ⁽⁷⁹⁾	60	75		92	-	-	-	-
Cockerell 95, 97 ^(81,83)	33	60	72	78	82	85	88	91
Marson 05 ⁽⁵⁴⁾	-	-	-	90	-	-	94	-
Arts 99 ⁽⁸⁴⁾	57	-	-	-	-	-	-	-
Ramos 01 ⁽⁸⁵⁾	55	77	86	96	-	-	-	-
Berg 01 ⁽⁶⁸⁾	7	50	66	73	81	84	-	-

Tabla V

***Pronostico de la epilepsia a corto plazo.
Estudios prospectivos en niños y adultos.***

2.1.2.- Respuesta a sucesivos regímenes terapéuticos.

Como hemos expuesto anteriormente, una gran proporción de pacientes epilépticos entran en remisión con el tratamiento antiepiléptico. En ocasiones la remisión se consigue con el primer fármaco empleado en monoterapia. Sin embargo, en otras es necesario realizar múltiples intentos en mono o politerapia hasta lograr la remisión. Resulta por tanto de interés estudiar la respuesta de los pacientes a sucesivos regímenes terapéuticos, un aspecto que, por otra parte, ha sido escasamente investigado.

En un estudio realizado por Mohanraj⁽⁸⁷⁾ fueron seguidos durante una media de 79 meses (rango 24-252) 780

adolescentes y adultos con epilepsia de reciente diagnóstico que recibieron tratamiento. El 35% nunca alcanzó un periodo de remisión terminal de 1 año. El pronóstico fue mejor en el grupo de pacientes menores de 20 años (170 casos), en el que sólo 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 10% con el segundo, el 2,3 % con el tercero y el 0,8% con los subsiguientes regímenes ensayados. En este estudio se consideró fracaso terapéutico tanto la ineficacia para el control de las CE como la retirada por efectos adversos intolerables u otras razones. En 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 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 estas cifras fueron 42%, 17% y 14% respectivamente.

Otros estudios, realizados con población pediátrica han encontrado mejores perspectivas para el control con sucesivos regímenes terapéuticos entre los pacientes que no se controlan con el primer fármaco empleado.

En un estudio realizado con 417 pacientes menores de 16 años seguidos durante una media de 92 meses ⁽⁸⁸⁾, el 83% únicamente requirió el 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 en una cohorte hospitalaria de 453 pacientes menores de 16 años con epilepsia de reciente diagnóstico ⁽⁸⁹⁾, 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. Sin embargo, a diferencia de lo encontrado por Mohanraj ⁽⁸⁷⁾ el 58% de los pacientes que no alcanzaron una remisión terminal de 1 año con el primer fármaco, lo hicieron con sucesivos regímenes terapéuticos.

*En resumen, según los resultados de los estudios previos, la **probabilidad de éxito de sucesivos regímenes terapéuticos**, una vez que ha fracasado el primer fármaco empleado, oscila ampliamente entre **26** y el **58%**.*

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 ⁽⁹⁰⁾, 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 ⁽⁸⁰⁾ 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 ⁽⁹¹⁾ 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 ⁽⁸⁹⁾ 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. Por último, un estudio prospectivo poblacional con 144 pacientes menores de 16 años seguidos durante una media de 37 años ⁽⁹²⁾ 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.

*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%)⁽⁹³⁾.

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⁽⁷⁴⁾.

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%^(69, 75, 94-104). No obstante, la mayoría de ellos tienen deficiencias metodológicas: diseño retrospectivo^(94, 96, 103, 104), ausencia de información sobre el número de pacientes perdidos en el seguimiento^(69, 75, 97, 99, 100-102), inclusión de pacientes con convulsiones febriles^(96, 98), inclusión de casos con una única CE no provocada⁽¹⁰⁰⁾ criterios restringidos para el diagnóstico de epilepsia⁽⁹⁷⁾, exclusión de los pacientes con un EEG anormal^{(95,}

¹⁰⁴⁾, exclusión de determinados síndromes epilépticos ^(97, 101) y características muestrales muy diferentes de lo que cabría esperar en un estudio poblacional ^(94, 96, 99, 104). En el estudio mejor diseñado ⁽⁶⁹⁾, 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 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⁽⁹⁸⁾.

En cuanto a la **epilepsia de ausencias**, un metaanálisis⁽¹⁴⁰⁾ 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⁽¹⁰⁵⁾. 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⁽¹⁰⁶⁾. La probabilidad de remisión incluyendo también a los pacientes con epilepsia de ausencias juvenil fue algo menor⁽¹⁰⁷⁾.

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 ⁽¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾.

Los datos más fiables proceden de un estudio de cohortes prospectivo realizado con una muestra de 613 niños con epilepsia de reciente diagnóstico ⁽⁸⁶⁾ cuyos resultados a este respecto se resumen en la **tabla VI**. 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.

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

Tabla VI
Pronóstico de la epilepsia en función del diagnóstico
sindrómico ⁽⁸⁶⁾.

* 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 ^(80, 81, 83-86, 90, 91, 112-115). Esta asociación es clara en lo referente a las crisis asociadas a déficits neurológicos presentes al nacimiento (principalmente retraso mental 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 ⁽⁹⁰⁾, 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 ⁽⁸³⁾ 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 ^(80, 84-86, 89, 91, 112).

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 ⁽⁸⁶⁾. 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 ^(85, 91).

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 ^(72, 74). En cambio, en los estudios realizados en niños ^(69, 75, 94, 95, 97-104, 116-118) 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 ⁽⁶⁹⁾. 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⁽⁹³⁾.

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^(79, 80, 84-86, 89, 91, 112, 119).

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^(80, 83, 84, 119). Además, el pronóstico es tanto peor cuanto mayor es el número de crisis^(80, 84, 89, 119). 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⁽¹¹⁹⁾. Otro estudio realizado en niños⁽⁸⁰⁾ 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^(85, 91) 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 ⁽⁸⁹⁾ 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 ^(72, 74).

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 ^(69, 72, 74, 93). 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 ^(90, 114) pero otros no ⁽⁸³⁾.

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) ^(85, 86, 89).

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** ⁽⁸⁹⁾, el **número de crisis antes del inicio del tratamiento** ^(79, 80, 84, 119), la presencia de **anomalías en el EEG** ^(80, 84-86, 89, 114) (si bien el momento de realización del EEG y el tipo de alteraciones con valor pronóstico son variables), los **antecedentes de convulsiones febriles** ^(80, 89), los **antecedentes de crisis epilépticas en familiares de primer grado** ⁽⁸⁶⁾ y los **antecedentes de convulsiones neonatales** ⁽⁸⁰⁾. En cuanto a la influencia del **tipo de crisis epiléptica**, los resultados son discordantes ^(83, 84, 86, 90, 114, 119).

En resumen, 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 refractaria o intratable.

Como hemos expuesto 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 refractaria o intratable***. A pesar de no ser un grupo muy numeroso, la refractariedad tiene importantes implicaciones personales, sociales y económicas. Estos pacientes afrontan, además, un riesgo incrementado de presentar toxicidad derivada de la polimedicación, así como trastornos del comportamiento y el aprendizaje⁽¹²⁰⁾.

La etiología de la epilepsia refractaria es variable, dependiendo sobre todo de la edad del paciente y del área geográfica en la que se encuentre. Mientras que en los países desarrollados la patología perinatal y las anomalías en el desarrollo cortical son la principal causa de resistencia al tratamiento, en los países tropicales las infecciones e infestaciones del sistema nervioso central y la asfisia perinatal son causas muy frecuentes de epilepsia refractaria⁽¹²¹⁾.

3.1.- Definición de epilepsia refractaria.

En la actualidad el término ***epilepsia refractaria*** o ***intratable*** carece de un criterio definitorio único y universal. En los estudios de incidencia de epilepsia refractaria y de factores pronósticos de refractariedad se han empleado diferentes criterios para definir la epilepsia refractaria. 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. En la **tabla VII** se resumen los criterios de refractariedad empleados en los estudios que han investigado la incidencia de epilepsia refractaria y los factores pronósticos de refractariedad.

Como puede observarse, 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, 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.

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDIO	PARÁMETROS ESTUDIADOS	CRITERIO DE REFRACTARIEDAD
<i>Sillanpää 93</i> ⁽¹²⁴⁾	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.
<i>Berg 96</i> ⁽¹²⁵⁾	172	C-C	F.P	≥ 1 CE al mes durante al menos dos años a pesar del empleo de al menos 3 fármacos antiepilépticos ♣
<i>Camfield 97</i> ⁽⁸⁹⁾	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 ♦
<i>Cassette 99</i> ⁽¹²⁶⁾	126	C-C	F.P	≥ 1 CE al mes durante al menos dos años a pesar del empleo de al menos 3 fármacos antiepilépticos ♦
<i>Ko99</i> ⁽¹²⁰⁾	183	C-C	F.P	CE continuadas a pesar del empleo de ≥ 3 fármacos antiepilépticos adecuados, solos o en combinación ♦
<i>Ohtsuka 00</i> ⁽¹²⁷⁾	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.
<i>Berg 01</i> ⁽¹²²⁾	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 ♣
<i>Chawla 02</i> ⁽¹²¹⁾	100	C-C	F.P	>1CE/mes durante al menos 6 meses a pesar de la utilización adecuada de 2 FAEs ♣
<i>Kwong 03</i> ⁽¹²⁸⁾	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 ♣
<i>Arts 04</i> ⁽⁸⁹⁾	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 ♦
<i>Oskoui 05</i> ⁽¹²⁹⁾	196	C.R.	F.P	>1CE/mes durante 1 año a pesar de la utilización adecuada de ≥ 3 FAEs ♦
<i>Berg 06</i> ⁽¹³⁷⁾	613	C.P	I.R	Fracaso de 2 FAEs ♣ o Fracaso de 2 FAEs adecuados y ≥ 1 CE al mes durante ≥ 18 meses.
<i>Mohanraj 06</i> ⁽⁸⁷⁾	780	C.P	I.R + F.P	No consecución de remisión terminal de un año ♣
<i>Sillanpää 06</i> ⁽⁹²⁾	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 ♦.

Tabla VII

Crterios de refractariedad.

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

3.2. Incidencia de la epilepsia refractaria.

Se han realizado varios estudios en niños y adultos sobre la incidencia de epilepsia refractaria. Como ya se ha comentado la definición de epilepsia refractaria no es común a todos ellos, lo cual puede, evidentemente, influir en la incidencia observada.

En un estudio poblacional llevado a cabo en 417 niños⁽⁸⁸⁾ con dos o más CE tónico-clónicas generalizadas, parciales y parciales secundariamente generalizadas se establece 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⁽¹²²⁾ realizado sobre una muestra de 613 niños, con edades comprendidas entre un mes y 15 años, un 10% cumplió los criterios para ser considerado intratable (más de 1CE/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. El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de epilepsia y el cumplimiento de los criterios de refractariedad fue de 38 meses. Tan sólo 7 niños alcanzaron una remisión de un año después de cumplir criterios de refractariedad.

En un estudio llevado a cabo en una cohorte hospitalaria de 453 pacientes epilépticos de reciente diagnóstico seguidos prospectivamente durante 5 años⁽⁸⁹⁾, con edades comprendidas entre un mes y 15 años, un total de 77 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 2 o más fármacos antiepilépticos usados correctamente). 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 otro estudio de cohortes prospectivo publicado por Berg⁽¹²³⁾, llevado a cabo en una muestra de 613 pacientes menos de 13 años, se aplicaron dos criterios de refractariedad, el más estricto requería la presencia de más de 1CE/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% cumplió el criterio estricto y un 23.3% el más laxo. 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 publican los resultados de un estudio realizado en una muestra hospitalaria de 780 adolescentes y adultos con epilepsia de reciente diagnóstico⁽⁸⁷⁾. Todos los pacientes fueron

tratados y se consideraron refractarios si no alcanzaron una remisión terminal de un año. Finalmente un total de 318 pacientes (40.8%) cumplieron criterios para ser considerados refractarios, con un pico de incidencia en la edad adulta en comparación con adolescentes y ancianos. Doscientos setenta y seis 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 ⁽⁹²⁾ publica un estudio poblacional realizado en 144 pacientes con edades comprendidas entre un mes y quince años seguidos durante una media de 37 años. Veintisiete 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).

*En resumen, en los estudios que han empleado **criterios estrictos 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**.*

3.3.- Factores predictores de refractariedad.

Poco se conoce sobre los factores que pueden predecir la evolución a la refractariedad en el estadio inicial de la epilepsia. Sin embargo, la identificación precoz de los pacientes potencialmente refractarios podría ser útil para aconsejar a los propios pacientes o a sus familiares en relación con la planificación del tratamiento, tanto en la utilización de fármacos de última generación, como en la consideración de tratamientos alternativos, quirúrgicos o no quirúrgicos. Por otra parte, el conocimiento de los factores asociados a intratabilidad podría arrojar luz sobre las causas y mecanismos causales subyacentes en la epilepsia refractaria. Sin embargo, los estudios sobre los predictores precoces de refractariedad son escasos y la mayoría de ellos con un diseño caso-control, que no permite la estimación del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en los pacientes con un factor determinado.

En 1993 Sillanpää ⁽¹²⁴⁾ publica los resultados de un estudio poblacional de tipo caso-control llevado a cabo en un grupo de 178 pacientes menores de 15 años con epilepsia activa, definida como "crisis recurrentes en los últimos 3 años". Se excluyeron los niños con CE no convulsivas y aquellos con menos de 3 CE. Los pacientes fueron seguidos durante 30 años. Se compararon los 40 pacientes (22%) que cumplieron los criterios de refractariedad (≥ 1 CE al año durante, al menos, los 10 últimos años, sin un periodo continuado libre de CE de un año) con los 138 restantes.

En el análisis univariante, los factores predictores de refractariedad son:

- Etiología sintomática remota ($p=0.0072$).
- Retraso mental en el propio paciente ($p=0.0028$) y en familiares cercanos ($p=0.037$). También son significativas otras anomalías en el neurodesarrollo o situación neurológica anormal como trastorno en motricidad gruesa ($p=0.01$) y trastorno en motricidad fina ($p=0.02$).
- Alta frecuencia inicial de CE ($p=0.0005$). No se especifica qué se entiende por alta frecuencia inicial de CE.
- Estado epiléptico ($p=0.0001$). No se especifica el momento evolutivo en el que se presenta el estado epiléptico.
- Mala respuesta a corto plazo de la medicación antiepiléptica: no lograr la remisión de las CE durante los tres primeros meses tras comenzar un régimen terapéutico ($p=0.0001$).
- Crisis tanto en sueño como en vigilia ($p=0.0023$).
- Espasmos infantiles ($p=0.0003$).
- Amenaza de parto prematuro ($p=0.041$).

En el análisis multivariante permanecieron como predictores independientes de refractariedad:

- Mala respuesta a corto plazo de la medicación antiepiléptica (OR: 3.6, IC 95%: 1.2, 10.48)
- Estado epiléptico (OR: 11.4, IC 95%: 3.2, 41.0)
- Alta frecuencia inicial de CE (OR: 4.6, IC 95%: 1.1, 19.3)
- Etiología sintomática remota (OR: 2.9, IC 95%: 1.1, 8.2)

En un estudio de tipo caso-control ⁽¹²⁵⁾ realizado con 172 niños, se consideraron *epilépticos refractarios* todos los pacientes con una media de una o más CE al mes durante al menos dos años a pesar del empleo de al menos tres fármacos antiepilépticos utilizados solos o en combinación. 76 pacientes cumplieron este criterio. El fracaso terapéutico incluía tanto los fármacos retirados por ausencia de eficacia como los que se suspendieron por efectos adversos intolerables. En el grupo de epilepsias bien controladas se incluyeron 96 pacientes que habían permanecido libres de CE durante al menos un año si las CE cesaron inmediatamente al iniciar el tratamiento o al menos dos años si la remisión no se inició inmediatamente, y que no habían cumplido nunca previamente criterios de refractariedad. No se consideraron, por tanto aquellos individuos que inicialmente fueron considerados refractarios y cuya evolución posterior fue favorable. Se encontraron multitud de factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar refractariedad.

En el análisis univariante, los factores predictores de refractariedad fueron:

- Etiología sintomática remota (OR: 4.33, IC 95%: 2.28, 8.25, $p < 0.001$).
- Edad menor de un año en el momento del diagnóstico (OR: 0.72, IC 95%: 0.64, 0.81, $p < 0.001$).
- Estado epiléptico antes del diagnóstico de epilepsia o como parte de su curso inicial (OR: 4.48, IC 95%: 1.55, 12.95, $p < 0.01$).
- Espasmos infantiles (OR: 23.36, IC 95%: 3.0, 181.36, $p = 0.003$).
- Crisis mioclónicas y atónicas (OR: 4.13, IC 95%: 1.24, 13.68, $p = 0.015$).

- Convulsiones neonatales (OR: 3.76, IC 95%: 1.27, 11.06, $p=0.01$).
- Microcefalia (OR: 9.62, IC 95%: 2.71, 34.10, $p < 0.001$).

En el análisis multivariante realizado al conjunto de la muestra, permanecieron como factores independientes predictores de refractariedad:

- Etiología sintomática remota (OR: 2.24, IC 95%: 1.05, 4.80, $p=0.04$).
- Edad menor de un año en el momento del diagnóstico (OR: 0.78, IC 95%: 0.69, 0.89, $p=0.0001$).
- Estado epiléptico antes del diagnóstico de epilepsia o como parte de su curso inicial (OR: 3.30, IC 95%: 1.06, 10.28, $p=0.04$).
- Espasmos infantiles (OR: 10.42, IC 95%: 1.27, 85.39, $p=0.03$).

En el análisis multivariante realizado únicamente con los pacientes con epilepsia idiopática o criptogénica, sólo la edad en el momento del diagnóstico permaneció como factor predictor de refractariedad (OR: 0.78, IC 95%: 0.66, 0.93, $p=0.005$).

En el grupo de epilepsias de etiología sintomática remota (excluyendo el síndrome de West) también la edad en el momento del diagnóstico permaneció como único factor predictor de refractariedad en el análisis multivariante (OR: 0.77, IC 95%: 0.65, 0.92, $p=0.004$).

Otro estudio de casos y controles llevado a cabo niños con epilepsia iniciada en la infancia o en la adolescencia

(edades comprendidas entre 0 y 19 años) ⁽¹²⁶⁾, se compararon 31 pacientes refractarios (pacientes que presentaban al menos una CE al mes durante un periodo de al menos dos años a pesar del empleo de al menos 3 fármacos antiepilépticos) y 97 pacientes con epilepsia bien controlada (pacientes que habían logrado un periodo libre de crisis de 5 años con o sin tratamiento). Se encontraron varios factores asociados a un mayor riesgo de refractariedad.

En el análisis univariante, los factores predictores de refractariedad fueron:

- Etiología sintomática remota (OR: 14.7, IC 95%:4.9, 46.4)
- Retraso mental (OR: 9.6, IC 95%:3.5, 27)
- Trastorno motor (OR: 5, IC 95%:3.5, 27)
- Edad menor de 1 año en el momento del diagnóstico (OR: 6.9, IC 95%:2.3, 21)
- Estado epiléptico antes del diagnóstico de epilepsia (OR: 6.9, IC 95%: 1, 47.2)
- Crisis parciales: (OR: 3, IC 95%:1.2, 7.7)
- Crisis diarias o semanales antes de iniciar el tratamiento: (OR: 6, IC 95%:1.9, 19)

Para el análisis multivariante se idearon dos modelos diferentes, compuestos por tres variables cada uno. En ambos la etiología sintomática remota y una alta frecuencia de CE al inicio del tratamiento se confirmaron como factores predictores de refractariedad, mientras que la edad menor de un año en el momento del diagnóstico sólo permaneció como factor predictor en uno de ellos.

En 1999 Ko ⁽¹²⁰⁾ publica un estudio retrospectivo caso-control llevado a cabo con una muestra hospitalaria de niños menores de 18 años con epilepsia de reciente diagnóstico. En él que se incluyen 144 pacientes catalogados como *casos* (presentan CE a pesar del empleo de 3 o más fármacos antiepilépticos adecuados utilizados solos o en combinación) y 39 con epilepsia bien controlada (pacientes libres de CE durante al menos un año durante el periodo de seguimiento), clasificados como *controles*.

En el análisis univariante, los factores predictores de refractariedad son:

- Etiología sintomática remota (OR: 4.84, IC 95%: 2.17, 11.98, $p < 0.001$)
- Retraso mental (OR: 9.58, IC 95%: 1.94, 173.48, $p = 0.03$).
- Trastorno motor (OR: 6.17, IC 95%: 1.76, 39.09, $p = 0.02$).
- Neuroimagen anormal (OR: 4.05, IC 95%: 1.86, 9.62, $p < 0.001$).
- Edad en el momento del diagnóstico: el riesgo de intratabilidad disminuye con la edad (OR: 0.83 por año, $p < 0.001$)
- Tipo de crisis: se relacionan con mayor riesgo de refractariedad las crisis parciales simples (OR: 4.87, IC 95%: 1.38, 30.98, $p = 0.04$), las crisis tónicas (OR: 19.6, IC 95%: 4.5, 352.8, $p < 0.001$) y las mioclónicas (OR: 4.24, IC 95%: 1.58, 14.8, $p < 0.01$), mientras

que las ausencias son un tipo de CE *protector* frente a la intratabilidad (OR: 0.39, $p= 0.03$)

- Estado epiléptico, sin especificar en qué momento evolutivo se presenta (OR: 11.75, IC 95%: 2.40, 212.18, $p= 0.02$).
- Frecuencia de las CE: se asocia con un incremento de riesgo de padecer epilepsia refractaria presentar 2-4 CE/mes (OR: 13.3, IC 95%: 4.03, 51.58, $p< 0.001$), 1-6 CE/semana (OR: 16.62, IC 95%: 5.11, 63.91, $p< 0.001$) y sufrir CE diariamente (OR: 17.34, IC 95%: 6.28, 52.91, $p< 0.001$).
- Síndrome epiléptico, más concretamente el síndrome de West (OR: 3.7, IC 95%: 1.03, 23.69, $p=0.09$)
- Enlentecimiento difuso en el EEG (OR: 2.82, IC 95%: 1.32, 6.48, $p< 0.001$)

En el análisis multivariante permanecieron como factores predictores independientes:

- Etiología sintomática remota (OR: 4.41, IC 95%: 1.68, 13, $p= 0.004$)
- Edad (OR: 0.86, IC 95%: 0.75, 0.97, $p= 0.016$)
- Tipo de crisis: crisis tónicas (OR: 13.5, IC 95%: 2.56, 249.74, $p= 0.014$) y crisis parciales simples (OR: 5.11, IC 95%: 1.21, 36.08, $p= 0.049$)
- Alteraciones en el EEG: enlentecimiento difuso (OR: 2.59, IC 95%: 1.05, 6.84, $p< 0.001$) y punta-onda focal (OR: 5.21, IC 95%: 1.25, 38.16, $p< 0.001$)

En un estudio retrospectivo⁽¹²⁷⁾ que compara una cohorte de 218 pacientes epilépticos diagnosticados recientemente con

otra de 561 pacientes que cumplieron los mismos criterios de inclusión años atrás, la refractariedad se definió como "ausencia de cambios o aumento en la frecuencia de las CE entre la primera y la última visita o persistencia de al menos una CE al mes en la última consulta independientemente de una disminución global en la frecuencia de las CE". Tras el análisis univariante de los datos, se encontraron varios factores relacionados con el desarrollo de refractariedad (no se realizó análisis multivariante):

- Etiología sintomática remota
- Edad menor de un año en el momento del inicio de las CE
- Estado epiléptico, sin especificar el momento de aparición del mismo.
- Cambios en el tipo de síndrome epiléptico durante el curso de la enfermedad, sin especificar más datos al respecto.
- Antecedentes personales de convulsiones neonatales.
- Alteraciones en el EEG: punta-onda uni o multifocal asociada a punta-onda difusa.

En un estudio poblacional de cohortes prospectivo ⁽¹²²⁾ que incluye 613 niños menores de 15 años con epilepsia de reciente diagnóstico seguidos prospectivamente durante al menos 18 meses, encuentran un 10% de epilepsias refractarias (pacientes en los que fracasan, por ausencia de eficacia, más de dos fármacos antiepilépticos de primera línea, con un promedio de al menos una CE al mes durante 18 o más meses

sin un periodo libre de CE de 3 meses consecutivos durante este periodo), 13% en el grupo de etiología no idiopática.

Los factores predictores de refractariedad en el análisis univariante son:

- Síndrome y etiología: alto riesgo de refractariedad en epilepsias generalizadas sintomáticas y criptogénicas, bajo en epilepsias idiopáticas e intermedio en epilepsias focales sintomáticas y criptogénicas ($p < 0.001$).
- Edad menor de un año en el momento del diagnóstico de la epilepsia ($p < 0.001$).
- Neuroimagen anormal ($p = 0.03$).
- Enlentecimiento difuso en el EEG ($p = 0.005$).
- Tipo de CE: crisis tónico-clónicas generalizadas ($p = 0.003$) y crisis mioclónicas ($p = 0.012$).
- Número de CE antes de iniciar el tratamiento ($p = 0.04$).
- Estado epiléptico en convulsiones neonatales o secundario a CE provocadas agudas ($p < 0.001$).
- Frecuencia de las CE antes de iniciar el tratamiento ($p < 0.0001$). Este parámetro queda definido como el cociente entre el número total de CE desde el diagnóstico de la epilepsia y el tiempo transcurrido entre la primera CE no provocada y el diagnóstico formal de epilepsia
- Duración de la epilepsia ($p < 0.0001$).
- Convulsiones neonatales ($p < 0.001$)

- CE múltiple ($p=0.004$), sin especificar el momento en el que se presenta.

En el análisis multivariante permanecieron como factores independientes predictores de refractariedad en el conjunto de la muestra:

- Edad entre 5 y 9 años como factor protector (OR: 0.42, IC 95%: 0.19, 0.92, $p=0.03$).
- Estado epiléptico en convulsiones neonatales o secundario a CE provocadas agudas (OR: 5.96, IC 95%: 2.00, 17.71, $p=0.001$).
- Frecuencia de las CE antes de iniciar el tratamiento (OR: 1.41, IC 95%: 1.23, 1.62, $p < 0.0001$).
- Enlentecimiento focal en el EEG (OR: 2.31, IC 95%: 1.13, 4.74, $p=0.02$).
- Síndrome epiléptico, el grupo de síndromes idiopáticos constituye un factor protector frente al desarrollo de refractariedad (OR: 0.23, IC 95%: 0.09, 0.63, $p=0.0041$), mientras que el grupo de epilepsias generalizadas sintomáticas y criptogénicas tiene un mayor riesgo de refractariedad (OR: 3.01, IC 95%: 1.32, 6.85, $p=0.009$).

También se realizó un análisis multivariante teniendo en cuenta exclusivamente los pacientes no idiopáticos, obteniendo unos resultados discretamente diferentes:

- Edad menor de un año en el momento del diagnóstico ($p=0.02$).
- Estado epiléptico no febril ($p=0.001$).
- Frecuencia de las CE antes de iniciar el tratamiento ($p= 0.02$).
- El enlentecimiento tanto focal ($p=0.02$) como difuso en el EEG ($p=0.03$).
- Convulsiones neonatales ($p=0.05$).

En un estudio de casos y controles ⁽¹²¹⁾, realizado en niños, se incluyeron 50 pacientes catalogados como refractarios (>1 CE/mes durante al menos 6 meses a pesar de la utilización adecuada de 2 FAEs) y 50 pacientes epilépticos considerados no refractarios (libres de CE durante más de 6 meses y que no han cumplido criterios de refractariedad previamente) utilizados como controles.

En el análisis univariante se encontró asociación entre epilepsia refractaria y varios factores:

- Edad menor de un año en el momento del diagnóstico (OR: 46.59, IC 95%: 9.29, 315.3, $p < 0.001$).
- Etiología sintomática remota (OR: 10.09, IC 95%: 3.7, 29.3, $p < 0.001$).
- Espasmos o mioclonias como CE iniciales (OR: 11.29, IC 95%: 2.25, 76.3, $p < 0.001$).
- Antecedentes personales de convulsiones neonatales (OR: 21, IC 95%: 2.68, 445.8, $p < 0.001$).
- CE diarias al inicio (OR: 11.23, IC 95%: 4.04, 32.18, $p < 0.001$).

- Microcefalia (OR: 67.67, IC 95%: 8.7, 1422, $p < 0.001$).
- Alteración en la situación neurológica: trastorno motor o retraso mental (OR: 44.59, IC 95%: 10.6, 217.4, $p < 0.001$).

En el análisis multivariante permanecieron como factores independientes de refractariedad:

- Edad menor de un año en el momento del diagnóstico (OR: 11.7, IC 95%: 2.95, 46.43, $p < 0.001$).
- Alteración en la situación neurológica: trastorno motor o retraso mental (OR: 12.25, IC 95%: 3.58, 41.89, $p < 0.001$).
- Mioclonias o espasmos infantiles (OR: 10.36, IC 95%: 2.39, 44.93, $p < 0.001$).
- Etiología sintomática remota (OR: 2.9, IC 95%: 1.13, 7.43, $p < 0.001$).

En otro estudio de casos y controles⁽¹²⁸⁾ realizado en una muestra hospitalaria de niños menores de 15 años se incluyeron 44 pacientes considerados refractarios (pacientes con un promedio de al menos 1CE/mes durante 2 años a pesar del empleo de de al menos 3 FAEs administrados solos o en combinación) y 211 controles (pacientes epilépticos que habían alcanzado un periodo de al menos dos años sin CE).

En el análisis univariante se evidenció relación entre epilepsia refractaria y varios factores:

- Etiología sintomática remota (OR: 26.38, IC 95%: 9.03, 76.92, $p < 0.001$).
- Retraso mental y/o trastorno motor (OR: 22.67, IC 95%: 8.5, 60.60, $p < 0.001$).
- Estado epiléptico (OR: 3.58, IC 95%: 1.5, 8.54, $p < 0.001$).
- Neuroimagen anormal (OR: 3.8, IC 95%: 3.03, 44.44, $p = 0.009$).
- Convulsiones neonatales (OR: 8.17, IC 95%: 2.2, 30.30, $p < 0.001$).
- Edad en el momento del diagnóstico, como variable continua (OR: 0.79, IC 95%: 0.71, 0.88, $p < 0.001$).
- Primer EEG anormal (OR: 2.31, IC 95%: 1, 5.27, $p = 0.047$).
- Alta frecuencia inicial de CE: CE diarias al inicio (OR: 7.21, IC 95%: 3.36, 15.46, $p < 0.001$). y más de 20 CE antes de iniciar el tratamiento (OR: 4.57, IC 95%: 2.16, 9.7, $p < 0.001$).
- Espasmos infantiles o varios tipos de CE al inicio del cuadro: ($p < 0.001$).
- Número de CE tras iniciar el tratamiento: tres o más CE en los primeros seis meses (OR: 14.83, IC 95%: 6.63, 33.22, $p < 0.001$) y 3 o más en los segundos seis meses tras el inicio del tratamiento (OR: 34.48, IC 95%: 15.15, 81.3, $p < 0.001$).
- Síndrome epiléptico: alto riesgo para epilepsias focales sintomáticas, intermedio para epilepsias generalizadas sintomáticas o criptogénicas y bajo para el grupo de epilepsias idiopáticas ($p < 0.001$).

En el análisis multivariante permanecieron como factores predictores independientes:

- Situación neurológica anormal (OR: 18.16, IC 95%: 5.19, 63.61, $p < 0.001$).
- Antecedentes personales de convulsiones febriles (OR: 4.83, IC 95%: 1.31, 17.83, $p = 0.003$).
- CE diarias al inicio de la epilepsia (OR: 1.58, IC 95%: 1, 2.51, $p = 0.05$).
- Tres o más CE en los segundos seis meses tras el inicio del tratamiento (OR: 21.86, IC 95%: 1.31, 17.83, $p = 0.03$).

En 2005, Oskoui ⁽¹²⁹⁾ publica los resultados de un estudio de cohortes prospectivo realizado en niños con epilepsia de reciente diagnóstico, que recibían tratamiento anticonvulsivo. Se incluyeron 196 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 17 años de los cuales un 6.9% cumplieron el criterio de intratabilidad (más una CE al mes durante un año con fracaso de al menos 3 fármacos antiepilépticos). En el análisis multivariante, varios factores aparecieron como predictores de refractariedad:

- Retraso mental (OR: 6.5, IC 95%: 1.9, 35.4).
- Más de un tipo de CE tres meses después de iniciar el tratamiento antiepiléptico (OR: 17.4, IC 95%: 4.8, 63.1) y un año después de iniciar el tratamiento (OR: 17.4, IC 95%: 4.8, 63.1).
- Recurrencia de las CE en los 6-12 primeros meses tras iniciar el tratamiento (OR: 70.4, IC 95%: 7.5, 661.4).

En 2006, Sillanpää ⁽⁹²⁾ publica un estudio prospectivo poblacional en 144 pacientes con edades comprendidas entre un mes y quince años seguidos durante una media de 37 años. Veintisiete pacientes, un 19%, cumplieron criterios de refractariedad. Los factores relacionados con un mayor riesgo de refractariedad fueron:

- Etiología sintomática remota (RR: 2.22, IC 95%: 1.61-3.05, $p < 0.0001$).
- Retraso mental, cociente de inteligencia de 70 puntos o menos (RR: 2.79, IC 95%: 1.83-4.24, $p < 0.0001$).

*En conclusión, en los estudios realizados hasta la fecha, los factores identificados como **predictores de refractariedad** con mayor frecuencia son la **etiología sintomática remota** de las crisis y la **edad menor de un año** en el momento del diagnóstico. En los tres estudios en los que se ha investigado este último factor, la recurrencia de las CE después del inicio del tratamiento tuvo valor pronóstico, si bien las variables medidas fueron diferentes.*

En la **tabla VIII** se resumen los principales factores predictores de refractariedad expuestos anteriormente.

	Sillanpää 93		Berg 96		Casetta 99		Ko 99		Ohtsuka 00		Berg 01		Chawla 02		Kwong 03		Oskoui 05		Sillanpää 06	
	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	
Retraso mental	+	-	x	x	+	-	+	-	x	x	x	x	+	+	+	+	x	+	+	x
Tr. Motor	+	-	x	x	+	-	+	-	x	x	x	x	x	x	+	+	x	x	x	x
Neuroimagen	x	x	x	x	-	-	+	-	x	x	+	-	x	x	+	-	x	x	x	x
C. neonatales	x	x	+	-	x	x	-	-	+	x	+	-	+	-	+	-	x	x	x	x
C. febriles	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	+	+	x	-	x	x
Edad	-	-	+	+	+	+	+	+	+	x	+	+	+	+	+	-	x	-	x	x
Espasmos	+	-	+	+	-	-	-	-	x	x	x	x	+	+	+	-	x	x	x	x
Otros tipo de CE	-	-	+	-	+	-	+	+	x	x	+	-	-	-	x	-	x	+	x	x
Estado epiléptico	+	+	+	+	+	-	+	-	+	x	+	+	-	-	+	-	x	x	x	x
Frecuencia de CE antes de iniciar tratamiento	-	-	x	x	+	+	+	-	x	x	+	+	+	+	+	+	x	-	x	x
Nº de CE antes de iniciar tratamiento	-	-	x	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	x
EEG	x	x	x	x	-	-	+	+	-	x	+	+	x	x	+	-	x	-	x	x
Síndrome epiléptico	x	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	x

Tabla VIII

Factores predictores de refractariedad.

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

Capítulo II

Justificación y objetivos.

1. Justificación.

“Pronóstico: juicio que forma el médico respecto a los cambios que pueden sobrevenir durante el curso de una enfermedad, y sobre su duración y terminación por los síntomas que la han precedido o la acompañan”.

RAE.

El pronóstico de la epilepsia incluye varios aspectos como la mortalidad, los handicaps asociados y la probabilidad de remisión de las crisis epilépticas. En este trabajo nos centraremos en varios aspectos de este último punto, específicamente en la población pediátrica.

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

En lo que respecta a la **probabilidad global de remisión inicial** de la epilepsia se dispone únicamente de tres estudios de cohortes prospectivos bien diseñados en niños (84-86). Por esta razón hemos considerado de gran interés investigar sobre este aspecto, claramente relacionado con los objetivos principales del presente estudio.

Tras el inicio del tratamiento farmacológico, la persistencia de las crisis epilépticas suele llevar a plantear modificaciones en el abordaje terapéutico. Como es ampliamente conocido, el cambio de un fármaco antiepiléptico por otro puede provocar tanto un empeoramiento de las crisis como la aparición de efectos adversos que no se habían presentado previamente. Es por tanto de suma importancia conocer las **probabilidades de éxito de los sucesivos regímenes terapéuticos** una vez ha fracasado el primero, ya que nos permitirá optimizar la utilización de los recursos terapéuticos disponibles. Por otra parte, esta cuestión tiene una clara relación con la definición de epilepsia refractaria.

Es conocido que el fracaso del primer antiepiléptico empleado disminuye la probabilidad de respuesta a los subsiguientes fármacos antiepilépticos. El estudio de referencia sobre este tema es un trabajo realizado en un centro de referencia de epilepsia con adolescentes y adultos. Los autores encontraron que sólo el 21% de los pacientes en los cuales fracasó el primer antiepiléptico por falta de eficacia se controlaron con subsiguientes regímenes terapéuticos ^(87, 130). Sin embargo, al tratarse de pacientes reclutados en un centro de referencia, es muy probable que los resultados no reflejen con fidelidad lo que realmente ocurre en la población general. Otros estudios en niños ^(88, 89), que no obstante no fueron específicamente diseñados para estudiar este aspecto, sugieren una mayor probabilidad de éxito. Por tanto, consideramos necesario investigar este asunto en un estudio prospectivo con una muestra más representativa de la población general.

La mayoría de los pacientes epilépticos responden bien a los fármacos antiepilépticos. No obstante algunos pacientes no lo hacen adecuadamente y desarrollan **epilepsia refractaria** o **intratable**. Catalogar una epilepsia como refractaria supone un gran impacto sobre la vida del paciente y su familia e implica importantes costes para el sistema sanitario derivados de la multiplicidad de exploraciones complementarias, tratamientos e ingresos hospitalarios. Por tanto, es importante conocer tanto la **incidencia de la epilepsia refractaria**, como los **factores predictores** de la resistencia al tratamiento, así como el momento evolutivo a partir del cual puede una epilepsia considerarse intratable desde el punto de vista farmacológico.

Hay muy pocos estudios disponibles sobre la incidencia de la epilepsia refractaria. En estos estudios se han empleado diferentes definiciones de refractariedad, obteniéndose una incidencia que oscila ampliamente entre el 6 y el 41% (87, 88, 89, 123, 130). Creemos, por ello, importante realizar un estudio sobre la incidencia de epilepsia refractaria en una muestra representativa de la población general en el que se considere además la repercusión sobre la incidencia estimada del criterio empleado para el diagnóstico de epilepsia refractaria.

Se han realizado algunos estudios sobre los **factores predictores del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria**. No obstante, la mayoría de ellos tienen un diseño caso-control. Este tipo de estudio no permite la estimación de la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria en un paciente con un factor o factores de riesgo determinados. Únicamente se han publicado tres estudios prospectivos (122, 124, 129) que

investiguen esta cuestión y uno de ellos ⁽¹²⁹⁾ no incluye pacientes menores de dos años, un grupo de niños que parece tener un riesgo particularmente elevado de desarrollar epilepsia refractaria. Es por tanto clara la necesidad de más estudios prospectivos sobre los factores pronósticos de epilepsia refractaria.



2. Objetivos.

El objetivo de este estudio es investigar los siguientes aspectos del pronóstico de la epilepsia de reciente diagnóstico en la infancia:

1. Probabilidad de lograr el control inicial de las crisis epilépticas:

1.1. Probabilidad global de remisión inicial de la epilepsia.

1.2. Probabilidad de respuesta a los sucesivos regímenes terapéuticos empleados.

2. Epilepsia refractaria:

2.1. Estudio de la influencia de los diferentes criterios diagnósticos sobre la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria.

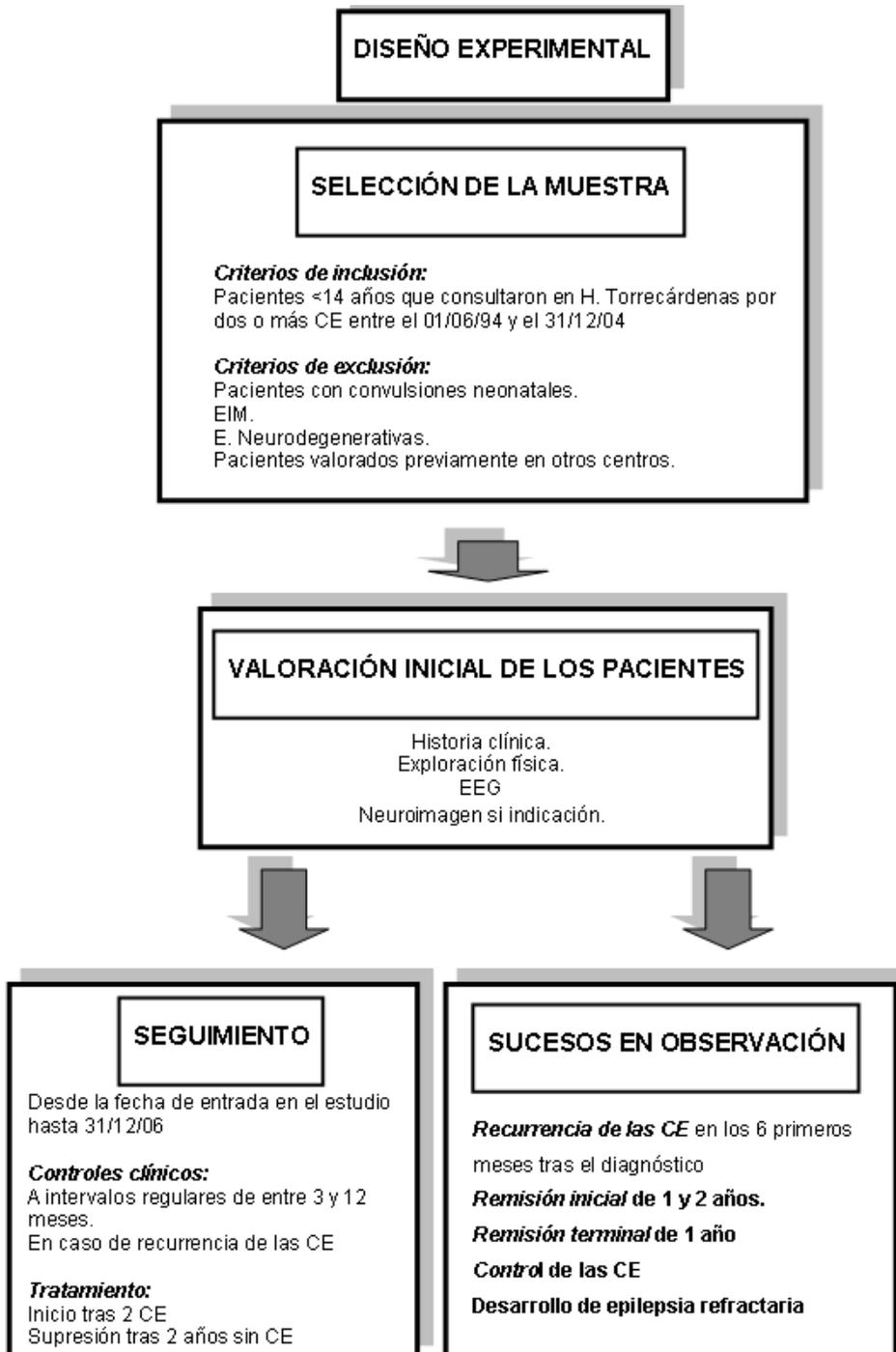
2.2. Cálculo del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo aplicando el criterio principal de refractariedad.

2.3. Estudio de la evolución temporal de la epilepsia intratable

2.4. Estudio de los posibles factores predictores del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria presentes en los primeros 6 meses tras el diagnóstico de la enfermedad.

Capítulo III

Material y métodos.



1. 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 el intervalo de 24 horas se consideraron 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 denominan CE provocadas aquellas 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 (traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular agudo o infecciones del SNC). Dentro de este grupo se incluyeron las crisis 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 epilépticas no provocadas ⁽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.
- *Infección 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.
 - Retraso mental 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⁽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. Consideramos que un paciente tuvo varios tipos de CE cuando sufrió crisis parciales y generalizadas, varios tipos de crisis parciales (por ejemplo crisis parciales simples y crisis parciales secundariamente generalizadas) o varios tipos de crisis generalizadas (por ejemplo ausencias y crisis tónico-clónicas generalizadas).

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⁾ con los datos disponibles a los seis 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 retraso mental.

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.

Epilepsia refractaria o intratable:

Debido a la ausencia de un criterio único para definir la epilepsia refractaria, se utilizaron varios diferentes, que se aplicaron retrospectivamente con los datos sobre la frecuencia de las CE recogidos prospectivamente.

- **Criterio A** ⁽¹²²⁾: 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 más de dos fármacos utilizados a la máxima dosis tolerada. Esta definición se escogió como definición principal por su idoneidad para ser empleada en un análisis de supervivencia.
- **Criterio B** ⁽⁸⁹⁾: remisión terminal menor de un año y remisión más larga menor de 3 meses durante el último año de seguimiento a pesar del empleo óptimo de al menos dos fármacos antiepilépticos, solos o en combinación.
- **Criterio C** ⁽⁸⁸⁾: más de una CE al mes durante los últimos 12 meses de seguimiento, a pesar del empleo de al menos 3 fármacos antiepilépticos.
- **Criterio D** ^(87, 130): no consecución de un periodo de remisión terminal de un año.

Otras definiciones y criterios de clasificación:

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).

Antecedentes familiares:

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

Neuroimagen:

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

Retraso mental y retraso global del desarrollo:

Retraso global del desarrollo se definió como un cociente de desarrollo menor de 70% y **retraso mental** 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 **trastorno motor** como la presencia de hemiplejía, tetraplejía o diplejía.

Parámetros para la evaluación de la evolución y el pronóstico de la epilepsia:

Se consideró como **remisión** la consecución de un periodo libre de crisis de una determinada duración:

- **Remisión inicial:** se consideró que un paciente había alcanzado una remisión inicial de x años, cuando había permanecido x años libre de CE, hubiera sufrido o no recurrencias posteriores. Por tanto, se definió **remisión inicial de 1 o 2 años** como la existencia de un período libre de crisis de al menos uno o dos años respectivamente, con o sin recurrencias posteriores
- **Remisión terminal:** un paciente habría alcanzado una remisión terminal de x años, si hubiera permanecido x años libre de CE sin recurrencias hasta el final del período de estudio. Se definió **remisión terminal de 1 año** como un período libre de crisis de un año, sin recurrencias hasta el final del periodo de seguimiento.
- **Control:** un paciente se consideró controlado cuando alcanzó una remisión inicial de 2 años sin recurrencias posteriores, salvo las relacionadas con intentos de suprimir la medicación. Únicamente se admitió una CE

por cada intento de supresión de la medicación, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la retirada. Esto es, un paciente se consideró “controlado” con la medicación antiepiléptica tanto si logró una remisión inicial de dos años y no tuvo recurrencias posteriores como si logró una remisión inicial de dos años, tuvo una crisis tras la supresión de la medicación y no volvió a tener más crisis tras el reinicio de la medicación hasta el final del periodo de estudio.

Consideramos **fracaso terapéutico** a los cambios de medicación realizados por persistencia de las CE a pesar de administrar el fármaco a la dosis máxima tolerada. Los fármacos retirados por efectos adversos intolerables en pacientes libres de CE no fueron tenidos en cuenta.

2. Material.

2.1 Selección de la muestra.

La provincia de Almería dispone de tres hospitales. El Complejo Hospitalario Torrecárdenas es el centro de referencia de la provincia y dispone de la única unidad de neurología pediátrica y del único servicio de electrofisiología de la provincia. Por esta razón, la mayoría de 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.

Criterios de inclusión: se incluyeron prospectivamente todos los pacientes menores de 14 años que consultaron por dos o más crisis epilépticas no provocadas separadas 24 horas en la Unidad de Neurología Pediátrica del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería, entre el 1 de junio de 1994 y el 31 de diciembre de 2004.

Criterios de exclusión: se excluyeron todos los pacientes con convulsiones limitadas al periodo neonatal, errores congénitos del metabolismo y enfermedades neurodegenerativas, así como los que habían sido valorados previamente en algún otro centro.

3. Métodos.

3.1. Método clínico.

3.1.1.- Valoración inicial.

Todos los pacientes fueron valorados por uno de los neuropediatras de la unidad. Inicialmente se realizaron una **historia clínica** completa, una **exploración física y neurológica**, al menos un **EEG** de vigilia en todos los casos y una **prueba de neuroimagen** cuando se consideró indicada.

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 como estatus epiléptico y si se asoció o no a parálisis de Todd.

Se realizó un EEG con privación de sueño siempre que el de vigilia fue normal.

Se indicaron pruebas de neuroimagen (TC y/o RMN) al menos en los pacientes con anomalías en la exploración neurológica, crisis parciales, alteraciones focales en el EEG (excepto en la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales) o síndrome de West.

3.1.2.- Seguimiento.

Los pacientes fueron revisados mediante entrevista personal a intervalos regulares, de entre tres meses y un año, hasta el 31 de diciembre de 2006 (para permitir un seguimiento mínimo de 2 años) o hasta que alcanzaron una remisión de tres años sin tratamiento. Posteriormente, los pacientes en remisión se siguieron telefónicamente hasta completar un total de cinco años de seguimiento sin tratamiento. Después, se les indicó que, en caso de recurrencia, contactasen con la unidad de neuropediatría. De otro modo, se consideraron controlados.

Todos los pacientes fueron seguidos un mínimo de 24 meses.

3.1.3.- 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 caso de fracaso de un fármaco antiepiléptico a la máxima dosis tolerada, se intentó un segundo fármaco. En

ocasiones se optó por un cambio rápido del primer fármaco por el segundo y en otras se realizó biterapia durante un periodo de tiempo variable, orientada a establecer finalmente monoterapia con el segundo fármaco introducido.

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.

3.2. Método analítico.

3.2.1.- EEG.

Los registros electroencefalográficos se obtuvieron con electroencefalógrafos convencionales de la casa *Medelec*. Se emplearon electrodos de superficie con gorro modelo *electrocap* 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 audioestimulación y fotoestimulación en todos los casos y de hiperventilación en los niños capaces de colaborar.

3.3. Método estadístico.

3.3.1 Breve descripción de los métodos estadísticos empleados.

El **análisis de supervivencia** ⁽¹³¹⁻¹³⁴⁾ 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 (t_i) la supervivencia se calcula como la supervivencia en el instante anterior multiplicada por la tasa de supervivencia en ese instante, siendo r_i 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 S_s , el intervalo de confianza al 95% vendría dado por:

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

El **modelo de riesgos proporcionales de Cox o modelo de regresión de Cox** es un método para comparar la supervivencia de dos o más grupos, que permite explorar los efectos sobre la supervivencia de varias variables al mismo tiempo. El modelo supone que existe un conjunto de variables independientes (X_i), cuyos valores influyen en el tiempo que transcurre hasta que ocurre el suceso en estudio.

La **función de riesgo**, íntimamente ligada con la función de supervivencia, representa la probabilidad de que el suceso en estudio ocurra en un intervalo de tiempo muy corto después de un tiempo dado. Se define como

$$h(t) = h_0(t) \times \exp(b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_p X_p)$$

donde es la **función de riesgo basal o subyacente**, que se estima directamente de los datos y que corresponde al riesgo cuando todas las variables son cero (ya que $\exp(0) = 1$). Se dispone de paquetes estadísticos que calculan la función de riesgo subyacente y los valores de los coeficientes de regresión (a_i).

Un **coeficiente de regresión** positivo significa que el riesgo de que ocurra el suceso en estudio es mayor para los sujetos con mayores valores de la variable y un coeficiente de regresión negativo significa que el riesgo de que ocurra el suceso en estudio es menor para los sujetos con mayores valores de la variable. La interpretación de un coeficiente de regresión individual es sencilla. La razón entre los riesgos estimados para dos diferentes valores de una variable , y , con un coeficiente de regresión , viene dada por

$$\frac{h_1(t)}{h_2(t)} = \frac{h_0(t) \times \exp(bx_1)}{h_0(t) \times \exp(bx_2)} = \exp(bx_1 - bx_2) = \exp[b(x_1 - x_2)]$$

Nótese que este resultado no depende de la elección del tiempo t y que no es necesario conocer el valor de la función de riesgo subyacente. En el caso especial de una variable binaria codificada 0 o 1, la **razón de riesgo** es igual a . Por ejemplo, si al estudiar la influencia del primer EEG sobre el riesgo de recurrencia tras una primera crisis, codificamos un EEG anormal como 1 y un EEG normal como 0 y obtenemos un coeficiente de regresión de 0,672, el riesgo estimado con un EEG anormal es $\exp(0,672) = 2,00$, o sea un 200% el riesgo con un EEG normal. En cambio, si el coeficiente de regresión hubiese sido, por ejemplo, -0,52, el efecto de un EEG anormal hubiese sido reducir el riesgo de recurrencia a $\exp(-0,52) = 0,59$, o sea, un 59% del riesgo que con un EEG normal ⁽¹³⁵⁻¹³⁶⁾.

3.3.2. Estrategia de análisis de datos y definición de las variables.

A. Control inicial de las crisis epilépticas.

A.1. Probabilidad global de remisión inicial de la epilepsia.

Los porcentajes globales de pacientes que alcanzaron una *remisión inicial de uno y dos años*, *remisión terminal de un año* y *control* de las CE se calcularon tanto para el total de la muestra como para los grupos de pacientes tratados y no tratados.

Para el total de la muestra, las probabilidades de alcanzar una *remisión inicial de uno y dos años* y el *control* de las CE en función del tiempo se calcularon mediante curvas de Kaplan-Meier.

Los pacientes entraron en el estudio en la fecha en la que fue realizado el diagnóstico de epilepsia.

Los sucesos bajo estudio fueron, respectivamente, el cumplimiento de los siguientes criterios:

- **Remisión inicial de un año:** alcanzar una remisión de un año con o sin recurrencias posteriores.

- **Remisión inicial de dos años:** consecución de un periodo libre de CE de dos años, con o sin recurrencias posteriores.
- **Control:** consecución de un periodo libre de CE de dos años, sin recurrencias posteriores, salvo las relacionadas con intentos de suspender la medicación.

Los casos se consideraron censurados cuando se alcanzó el final del periodo de estudio sin haber presentado el suceso en observación o cuando se perdió el contacto con ellos.

A.2. Probabilidad de respuesta a los sucesivos regímenes terapéuticos.

A.2.1. Descripción de los diferentes regímenes terapéuticos empleados.

En el presente estudio, bajo el término *régimen terapéutico* se engloba tanto a los fármacos antiepilépticos administrados en monoterapia como aquellos que se administran conjuntamente. Así, para cada uno de los regímenes, se tuvo en cuenta si consistieron en:

- **Monoterapia:** administración de un solo FAE durante la totalidad de la duración del régimen terapéutico en estudio.

El tratamiento administrado a los pacientes diagnosticados de síndrome de West constituye una excepción a la norma anterior. En muchos casos, el tratamiento de elección inicialmente consistió en vigabatrina en monoterapia o en una asociación transitoria de ACTH intramuscular con valproato oral. Tras concluir la administración de ACTH intramuscular, los pacientes quedaban únicamente con valproato oral. A los efectos del análisis, esta pauta se consideró como monoterapia.

- **Biterapia:** administración simultánea de dos FAEs durante la totalidad de la duración del régimen terapéutico en estudio.
- **Politerapia:** administración simultánea de tres o más FAEs durante la totalidad de la duración del régimen terapéutico en estudio.

Para cada paciente, se tuvieron en cuenta únicamente los regímenes terapéuticos bien tolerados. Es decir, aquellos tratamientos que hubieron de ser retirados por efectos adversos intolerables fueron ignorados para la realización de los cálculos.

A.2.2. Probabilidad de responder a los sucesivos regímenes terapéuticos.

En este apartado únicamente se consideraron los regímenes terapéuticos iniciados antes del 31 de diciembre de

2004 con el fin de permitir un tiempo suficiente de seguimiento como para observar los sucesos en estudio.

La **respuesta** a los sucesivos regímenes terapéuticos se midió mediante cuatro parámetros: **remisión inicial de un año, remisión inicial de dos años, remisión terminal de un año y control.**

Para estudiar la probabilidad de **respuesta** a los sucesivos regímenes terapéuticos se emplearon varios enfoques diferentes, complementarios entre sí:

- **Proporción de pacientes que responden a cada régimen en relación al total de pacientes tratados:** calculado como número de pacientes que responden a cada régimen / número total de pacientes tratados en la muestra.
- **Proporción de pacientes que responden a cada régimen en relación al total de pacientes tratados con dicho régimen:** calculado como número de pacientes que responden a cada régimen / número de pacientes tratados con dicho régimen.
- **Probabilidad de responder a los subsiguientes regímenes terapéuticos en los pacientes en que un determinado régimen fracasó por falta de eficacia:** calculado como número de pacientes que responden a subsiguientes regímenes terapéuticos / número de pacientes que probaron subsiguientes regímenes terapéuticos.

B. Epilepsia refractaria.

B.1. Estudio de la influencia de los diferentes criterios diagnósticos sobre la estimación de la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria.

Se emplearon los 4 criterios ($A^{(122)}$, $B^{(89)}$, $C^{(88)}$ y $D^{(87, 130)}$) previamente expuestos.

La probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria se calculó como porcentaje de refractarios con cada uno de los cuatro criterios previamente expuestos (A, B, C y D) sobre el total de la muestra.

B.2. Cálculo del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo.

Para este y los sucesivos análisis se empleó el **criterio A** ⁽¹²²⁾ como criterio principal de refractariedad por ser el más adecuado para las técnicas de análisis de supervivencia.

La probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria se calculó mediante curvas de Kaplan-Meier.

El suceso bajo estudio fue el cumplimiento del criterio de refractariedad A. Los casos se consideraron censurados cuando se alcanzó el final del periodo de estudio sin haber presentado el suceso en observación o cuando se perdió el contacto con ellos.

B.3. Estudio de la evolución temporal de la epilepsia refractaria.

En este caso también se empleó el **criterio A** ⁽¹²²⁾ de refractariedad, el único susceptible de ser aplicado de forma prospectiva. Se calcularon varios porcentajes:

Porcentaje de pacientes que desarrollaron refractariedad tras un periodo de remisión inicial de al menos dos años.

Porcentaje de pacientes que alcanzó una remisión de al menos dos años tras haber cumplido previamente los criterios de refractariedad.

Porcentaje de pacientes que lograron una remisión inicial de 2 años, posteriormente cumplieron criterios de refractariedad y finalmente lograron entrar en remisión.

B.4. Estudio de los posibles factores predictores del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria presentes en los primeros 6 meses tras el diagnóstico de la enfermedad.

Se estudió el valor predictivo de las siguientes variables:

- *Edad en el momento del diagnóstico:* en años. Variable cuantitativa.
- *Sexo:* variable cualitativa con dos categorías, masculino o femenino.

- *Antecedentes personales de convulsiones febriles:* variable cualitativa con dos categorías, sí o no.
- *Antecedentes personales de convulsiones neonatales:* según el diagnóstico del neonatólogo responsable en cada caso. Variable cualitativa con dos categorías, sí o no.
- *Antecedentes familiares de epilepsia:* variable cualitativa con dos categorías, sí o no.
- *Primera CE con parálisis de Todd:* variable cualitativa con dos categorías, sí o no.
- *Primera CE como estado epiléptico:* variable cualitativa con dos categorías, sí o no.
- *Primera CE múltiple:* variable cualitativa con dos categorías, sí o no.
- *EEG:* se tuvo en cuenta el EEG más representativo de los realizados durante los 6 primeros meses de evolución. Variable cualitativa con dos categorías, normal o anormal.
- *Retraso mental / Retraso psicomotor global.* Se tuvieron en cuenta únicamente los déficits detectados en los 6 primeros meses de evolución. Variable cualitativa con dos categorías, sí o no.

- *Presencia de déficit motor.* Se tuvieron en cuenta únicamente los déficits detectados en los 6 primeros meses de evolución. Variable cualitativa con dos categorías, sí o no.
- *Etiología:* según los criterios previamente expuestos, utilizando todos los datos disponibles durante los 6 primeros meses de evolución. Variable cualitativa con tres categorías: idiopática, criptogénica y sintomático remota.
- *Tipo de neuroimagen:* variable cuantitativa con tres categorías, TC, RMN o ambas.
- *Hallazgos en la neuroimagen:* variable cuantitativa con tres categorías, normal, anormal o no realizada.
- *Numero de CE antes del diagnóstico.* Variable ordinal con tres categorías: 0, 1 y >1.
- *Síndrome epiléptico.* Según los criterios previamente expuestos. Variable cuantitativa.
- *Varios tipos de CE durante los primeros 6 meses de evolución.* Variable cuantitativa con dos categorías, sí o no.
- *Numero de CE durante los 6 primeros meses de evolución.* Variable ordinal con 6 categorías: 0,1,2,3,4,5 y >5.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis univariante y multivariante empleando el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Para las variables con valor pronóstico en el análisis univariante se calculó la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo para cada uno de sus valores mediante curvas de Kaplan-Meier.

4.- Aprobación por el Comité Ético y consentimientos informados.

Este estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Torrecárdenas.

Se solicitó consentimiento informado a los padres de los pacientes para participar en el estudio.

Capítulo IV:

Resultados.

1.- Características generales de la muestra.

1.1.- Selección de la muestra.

Durante el período de estudio se recogieron un total de 353 pacientes menores de 14 años con dos o más CE no provocadas.

Dos pacientes fallecieron y con ocho se perdió el contacto antes completar el período mínimo de seguimiento de 24 meses. Quedaron finalmente **343 pacientes** seguidos durante más de 24 meses, que constituyen la muestra de este estudio.

1.2.- Seguimiento.

Durante el seguimiento posterior, se **perdió el contacto** con 6 pacientes y **fallecieron** otros 4.

En total fallecieron 6 pacientes y se perdió el contacto con 14 (4% del total de la muestra).

El **seguimiento medio** fue de 76.2 (± 35.2) meses (rango 24-139). 249 pacientes (73%) fueron seguidos durante más de 4 años, 168 (49%) durante más de 6 y 104 (30%) durante más de 8 años.

1.3.- Edad.

La **edad media** en el momento del diagnóstico fue de 4.8 años (± 3.75). Como se aprecia en la **figura 1** y **tabla I**, 68 pacientes (19.8%) eran menores de 1 año cuando se incluyeron en el estudio.

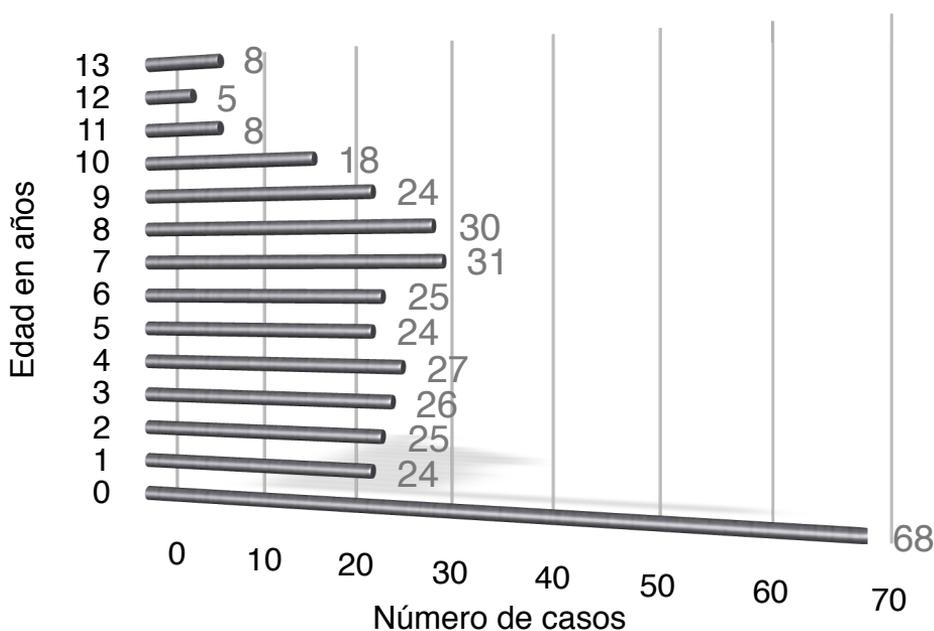


Figura 1
Distribución etaria cruda de los pacientes

EDAD	Número de casos	Porcentaje
< 3 años	117	34%
3-11 años	213	62%
>11 años	13	4%

Tabla I
Distribución etaria estratificada del conjunto de la muestra.

1.4.- Sexo.

De los 343 pacientes, 191 (56%) fueron **varones** y 152 (44%) **mujeres**.

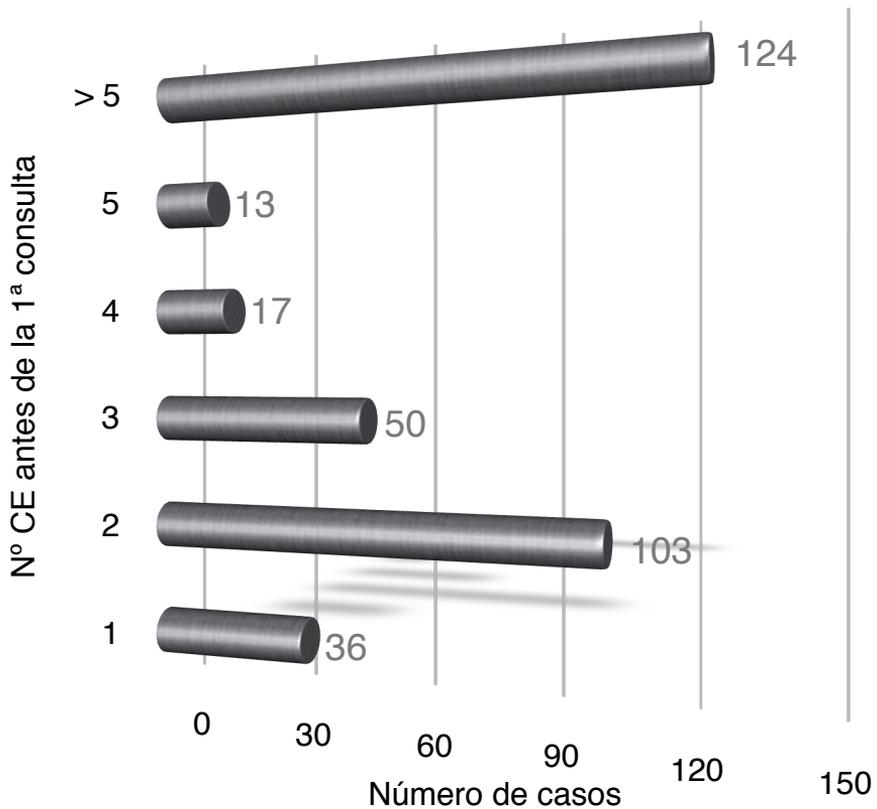
1.5.- Antecedentes personales y familiares.

Cuatro pacientes (1%) tenían **antecedentes personales de convulsiones neonatales** y 40 (12%) de **convulsiones febriles**. En 29 casos (8%) existieron antecedentes de **epilepsia en familiares de primer grado**.

1.6.- Número de CE antes de la primera consulta.

El número de CE que cada paciente había presentado antes de consultar por primera vez en nuestra unidad fue variable. Tal y como se refleja en la **figura 2**, más de un tercio de los pacientes consultaron cuando habían sufrido más de 5 CE.

36 pacientes consultaron tras una primera CE, pero no fueron incluidos en el estudio hasta que no hubieron presentado una segunda CE.

**Figura 2**

Numero de CE antes de la primera consulta

1.7.- Características clínicas de la primera CE.

La primera crisis se presentó como **estado epiléptico** en 6 pacientes (2%), 129 (38%) presentaron una **crisis múltiple** y 9 (3%) pacientes sufrieron **parálisis de Todd** tras la primera CE.

1.8.- Número de crisis durante los primeros 6 meses de evolución.

Durante los 6 primeros meses de evolución, 186 pacientes (54%) no presentaron nuevas CE, mientras que 157 (46%) sí que recurrieron; 41 (12%) tuvieron una única crisis y 116 (34%) presentaron más de una.

1.9.- Tipo de crisis epiléptica en los primeros 6 meses de evolución.

Para el total de la muestra, los **tipos de CE** predominantes durante los 6 primeros meses de evolución se resumen en la **tabla II**.

Entre los 129 pacientes cuya primera CE cursó como **crisis múltiple**, los tipos de crisis más frecuentes durante este período fueron las crisis parciales, que se presentaron en 35 pacientes (27%), las ausencias típicas en 32 (25%), y los espasmos infantiles en 14 pacientes (11%).

Entre los 6 pacientes cuya primera CE cursó como **estado epiléptico**, el tipo de CE más habitual fue la combinación de crisis parciales y crisis parciales secundariamente generalizadas con 3 pacientes (50%).

TIPO DE CRISIS	Nº pacientes	Porcentaje
Crisis parciales		
C. Parciales simples	139	40.5%
CPSG	28	8.1%
CP + CPSG	49	14.2%
Otras asociaciones de CP y generalizadas	1	0.2%
Crisis generalizadas		
Ausencias típicas	33	10%
Ausencias atípicas	3	0.9%
C. tónicas	1	0.3%
C. mioclónicas	8	2.2%
C. atónicas	1	0.3%
CTCG	14	4%
Espasmos	17	5%
Otras asociaciones de CE generalizadas	19	5.5%
Crisis indeterminadas	29	8.5%
Crisis inclasificables	1	0.3%
Total	343	100%

Tabla II

Tipo de CE en los primeros 6 meses de evolución

1.10.- Electroencefalograma.

Durante los 6 primeros meses, se realizó al menos un **EEG** a cada paciente. El EEG fue anormal en 216 pacientes (63%). Los hallazgos más significativos en cada paciente se resumen en la **tabla III**.

EEG	Número de casos	Porcentaje
Normal	127	37%
Alteraciones epileptiformes	209	61 %
Alteraciones no epileptiformes	7	2 %
Total	343	100%

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

1.11.- Neuroimagen

Se realizó **prueba de neuroimagen** a 291 pacientes (85%), que resultó normal en 228 y anormal en 63.

Por tanto, sobre el total de pacientes (con o sin prueba de neuroimagen realizada, n=343) la neuroimagen fue anormal en el 18% de los casos. Sobre el total de pacientes con prueba de neuroimagen realizada (n=291) la neuroimagen fue anormal en el 22%.

En 106 pacientes (31%) la prueba de neuroimagen realizada fue una TC, en 113 (33%) una RMN y en 72 (21%) se realizaron tanto TAC como RMN.

Los hallazgos de la neuroimagen se resumen en la **tabla IV**.

HALLAZGOS EN LA NEUROIMAGEN			
	n		n
Malformaciones cerebrales		Hallazgos específicos de:	
Holoprosencefalia	1	Esclerosis tuberosa	5
Esquisencefalia	1	Sturge-Weber	1
Hemimegalencefalia	1	Otras:	
Agenesia de cuerpo calloso	2	Dilatación unilateral de VVLL ⁽¹⁾	2
Heterotopia periventricular	2	Necrosis parasagital	2
Polimicrogiria focal	2	Lesión calcificada	2
Paquigiria difusa	1	Lesión residual ⁽²⁾	6
Sd Walker-Warburg	1	Distrofia muscular congénita	1
Hidrocefalia	1	Dilatación VVLL ⁽¹⁾ + atrofia cortical	2
Displasia cortical focal	1	Higroma subdural bilateral	1
Hidranencefalia	1	Lesiones de origen incierto	2
Quiste aracnoideo	1	Meningoangiomas	1
Leucomalacia periventricular	9	Ecefalomalacia multiquística	11

Tabla IV

Hallazgos de la neuroimagen.

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

1.12.- Etiología

Las crisis epilépticas y posteriormente los síndromes epilépticos se clasificaron, según su etiología, en **sintomáticas remotas, criptogénicas e idiopáticas**.

Las **tablas V y VI** resumen separadamente la clasificación cruda y estratificada por grupos de edad. Las causas de epilepsia sintomática agrupadas en función de la edad se exponen en la **tabla VII**.

ETIOLOGÍA	Número de casos	Porcentaje
<i>Sintomática remota</i>	111	32%
<i>Criptogénica</i>	86	25%
<i>Idiopática</i>	146	43%
Total	343	100%

Tabla V
Clasificación etiológica cruda de las CE

	< de 3 años		3-11 años		> de 11 años	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>Idiopática</i>	30	26%	109	51%	7	54%
<i>Criptogénica</i>	34	29%	51	24%	1	8%
<i>Sintomática remota</i>	53	45%	53	25%	5	38%
Total	117	100%	213	100%	13	100%

Tabla VI
Distribución etiológica de las crisis epilépticas por grupos de edad.

Ochenta y siete pacientes (25%) sufrían **retraso mental**. La **tabla VIII** resume la etiología del retraso.

ETIOLOGÍA SINTOMÁTICA REMOTA	< 3 años		3-11 años		>11 años		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Síndromes neurocutáneos								
Sturge-Weber	1	0.9%	-	-	-	-	1	0.9%
Esclerosis tuberosa	3	2.7%	2	1.8%	-	-	5	4.5%
Malformaciones cerebrales	14	126%	4	36%	1	9%	19	171%
Cromosomopatías	2	18%	2	18%	-	-	4	36%
Trastornos monogénicos de herencia mendeliana								
Sd. Angelman	3	2.7%	-	-	-	-	3	2.7%
Sd. Rett	-	-	2	1.8%	-	-	2	1.8%
Patologías pre-perinatales								
ACVA	-	-	3	2.7%	-	-	3	2.7%
Encefalopatía hipóxico-isquémica	5	4.5%	4	3.6%	-	-	9	8.1%
Prematuridad	6	5.4%	4	3.6%	1	0.9%	11	9.9%
Hemiparesia espástica congénita	2	1.8%	-	-	-	-	2	1.8%
RM inespecífico ⁽¹⁾	12	108%	19	171%	1	9%	32	289%
RM dismórficos ⁽²⁾	2	18%	4	36%	-	-	6	54%
Lesiones adquiridas postnatales								
Tumores	-	-	3	2.7%	1	0.9%	4	3.6%
TCE	1	0.9%	2	1.8%	1	0.9%	4	3.6%
Meningitis	1	0.9%	-	-	-	-	1	0.9%
Otras								
PCI de etiologías desconocida	-	-	2	1.8%	-	-	2	1.8%
Lesiones calcificadas	1	0.9%	-	-	-	-	1	0.9%
Distrofia muscular congénita	-	-	1	0.9%	-	-	1	0.9%
Lesión lóbulo temporal tumoral vs displasia	-	-	1	0.9%	-	-	1	0.9%
	53	47.7%	53	47.7%	5	4.5%	111	100%

Tabla VII

(1) sin causa definida y con una prueba de neuroimagen normal (2) con rasgos dismórficos pero sin un diagnóstico sindrómico específico.

Etiología específica de las crisis epilépticas sintomáticas remotas por grupos de edad.

ETIOLOGÍA DEL RETRASO MENTAL	n	%
RM inespecífico ⁽¹⁾	33	37%
RM dismórfico ⁽²⁾	6	7%
Prematuridad	9	10%
Encefalopatía hipóxico-isquémica	9	10%
Cromosomopatías	4	5%
Malformaciones cerebrales	12	15%
Sd. Angelman	3	3%
Sd. Sturge-Weber	1	1%
Traumatismo craneoencefálico	3	3%
Sd. Rett	2	2%
Trastorno motor de etología desconocida	2	2%
Esclerosis tuberosa	3	3%
Total	87	100%

Tabla VIII
Etiología del retraso mental

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

Veinticinco pacientes (7%) presentaron **trastorno motor**. Las causas del trastorno motor se muestran en la **tabla IX**.

ETIOLOGÍA DEL TRASTORNO MOTOR	n	%
Prematuridad	9	36%
Encefalopatía hipoxico-isquémica neonatal	7	28%
Isquemia prenatal (hemiparesia congénita)	2	8%
Malformaciones cerebrales	3	12%
Otras	4	16%
Total	25	100%

Tabla IX
Etiología del trastorno motor.

En 8 casos (2%) el trastorno motor fue de tipo diplejía espástica, en 12 (3%) de tipo tetraparesia espástica y en 5 (1%) de tipo hemiparesia espástica.

Entre los 8 pacientes afectados de diplejía espástica, 7 (87%) sufrían retraso mental, entre los 12 con tetraparesia espástica, 11 (92%) presentaba retraso mental y 3 de los 5 (60%) pacientes con hemiparesia espástica presentaban retraso mental.

1.13.- Clasificación sindrómica.

La clasificación sindrómica realizada a los 6 meses del diagnóstico de los 343 pacientes se muestra en la **tabla X**.

Entre los 129 pacientes cuya primera CE cursó como **crisis múltiple**, los **síndromes epilépticos** más frecuentes fueron el grupo de epilepsias parciales sintomáticas en 25 pacientes (19%) la epilepsia de ausencias infantiles en 23 (18%) y el síndrome de West en 14 pacientes (11%).

La **tabla XI** resume la **distribución sindrómica** de los pacientes **tratados** y la **tabla XIII** la de los 34 pacientes que **no recibieron tratamiento**.

SÍNDROME EPILÉPTICO	n	%
E. PARCIALES	216	63%
Idiopáticas		
Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales	52	15.1%
Epilepsia occipital benigna de inicio precoz tipo Panayiotopoulos	20	5.8%
Epilepsia occipital benigna de inicio tardío tipo Gastaut	1	0.3%
Crisis infantiles benignas	17	5%
Sintomáticas	72	21%
Criptogénicas	54	15.8 %
E. GENERALIZADAS	98	28.6%
Idiopáticas		
Epilepsia mioclónica benigna del lactante	2	0.6%
Epilepsia de ausencia infantil	24	7%
Epilepsia de ausencia juvenil	1	0.3%
Epilepsia mioclónica juvenil	6	1.7%
Epilepsia de ausencias difícilmente clasificables*	13	3.8%
Otras generalizadas idiopáticas no definidas	7	2%
Gran mal del despertar	3	0.9%
Criptogénicas y/o Sintomáticas		
Sd. West	17	5%
Epilepsia mioclonico-astática	1	0.3%
Epilepsia con ausencias mioclónicas	1	0.3%
Sintomáticas	19	5.5%
Criptogénicas	4	1.2%
E. INDETERMINADAS	29	8.4%
Con CE focales y generalizadas sintomáticas	1	0.3%
Sin CE inequívocamente clasificables como focales o generalizadas	28	8.1%
TOTAL	343	100%

Tabla X.

Clasificación por síndromes epilépticos en la muestra total.

*Dentro de este grupo se incluyeron pacientes menores de 10 años con ausencias no picnolépticas y mayores de 10 años con ausencias picnolépticas

SÍNDROME EPILÉPTICO	n	%
E. PARCIALES	188	60.8%
Idiopáticas		
Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales	35	11.3%
Epilepsia occipital benigna de inicio precoz tipo Panayiotopoulos	18	5.8%
Epilepsia occipital benigna de inicio tardío tipo Gastaut	1	0.3%
Crisis infantiles benignas	17	5.5%
Sintomáticas	71	23%
Criptogénicas	46	14.9%
E. GENERALIZADAS	95	30.8%
Idiopáticas		
Epilepsia mioclónica benigna del lactante	2	0.6%
Epilepsia de ausencia infantil	24	7.8%
Epilepsia de ausencia juvenil	1	0.3%
Epilepsia mioclónica juvenil	5	1.7%
Epilepsia de ausencias difícilmente clasificables*	13	4.2%
Otras generalizadas idiopáticas no definidas	7	2.3%
Gran mal del despertar	1	0.3%
Criptogénicas y/o Sintomáticas		
Sd. West	17	5.5%
Epilepsia con ausencias mioclónicas	1	0.3%
Sintomáticas	19	6.1%
Criptogénicas	5	1.7%
E. INDETERMINADAS	26	8.4%
Con CE focales y generalizadas sintomáticas	1	0.3%
Sin CE inequívocamente clasificables como focales o generalizadas	25	8.1%
TOTAL	309	100%

Tabla XI.

Clasificación sindrómica de los pacientes tratados.

SÍNDROME EPILÉPTICO	n	%
E. PARCIALES		
Idiopáticas		
Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales	17	50%
Epilepsia occipital benigna de inicio precoz tipo Panayiotopoulos	2	5.8%
Sintomáticas	1	3%
Criptogénicas	8	23.6%
E. GENERALIZADAS		
Idiopáticas	3	8.8%
E. INDETERMINADAS		
Sin CE inequívocamente clasificables como focales o generalizadas	3	8.8%
TOTAL	34	100%

Tabla XII

Clasificación sindrómica de los pacientes no tratados.

2.- Pronóstico global de la epilepsia de reciente diagnóstico.

En este apartado hemos utilizado varios conceptos que conviene recordar para facilitar el seguimiento de la exposición:

- **Remisión inicial de un año:** consecución de un período libre de crisis de 1 año, con o sin recurrencias posteriores
- **Remisión inicial de dos años:** consecución de un período libre de crisis de 2 años, con o sin recurrencias posteriores
- **Remisión terminal de un año:** consecución de un período libre de crisis de 1 año, sin recurrencias posteriores hasta el final del periodo de seguimiento.
- **Control de las crisis:** consecución de un período libre de crisis de 2 años, sin recurrencias posteriores salvo las relacionadas con intentos de supresión de la medicación.

2.1.- Probabilidad global de remisión de la epilepsia.

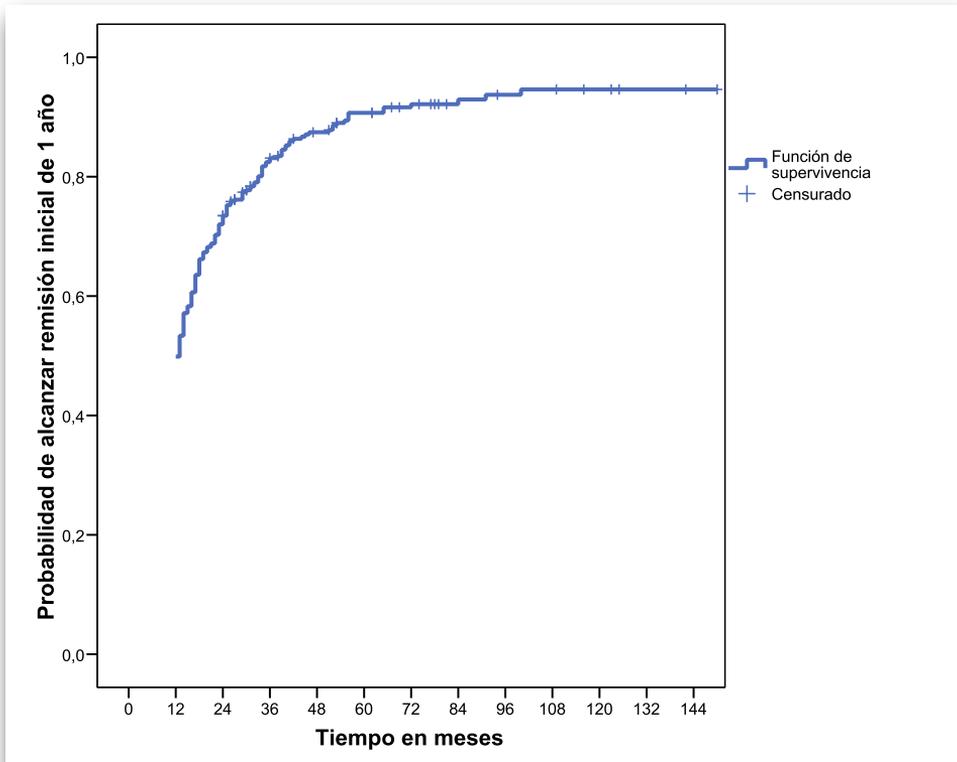
La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión inicial de uno y dos años, el control de las crisis epilépticas y una remisión terminal de un año para el **total de la muestra**, así como para el grupo de **pacientes tratados y no tratados** se muestra en la **tabla XIII**.

	<i>Muestra</i>		<i>Pacientes</i>		<i>Pacientes no</i>	
	<i>total</i>		<i>tratados</i>		<i>tratados</i>	
	<i>(n= 343)</i>		<i>(n= 309)</i>		<i>(n= 34)</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Remisión inicial de 1 año	308	90%	275	89%	33	97%
Remisión inicial de 2 años	271	79%	238	77%	33	97%
Control	247	72%	216	70%	31	91%
Remisión terminal de 1 año	260	76%	229	74%	31	91%

Tabla XIII

Proporción de pacientes que alcanzaron una remisión inicial de uno y dos años, el control de las crisis y una remisión terminal de un año para el total de la muestra y para los grupos de pacientes tratados y no tratados.

Las **probabilidades** de alcanzar una remisión inicial de uno y dos años, y el control de las crisis en **función del tiempo**, calculadas mediante curvas de Kaplan-Meier se muestran en las **figuras 3, 4 y 5** respectivamente.

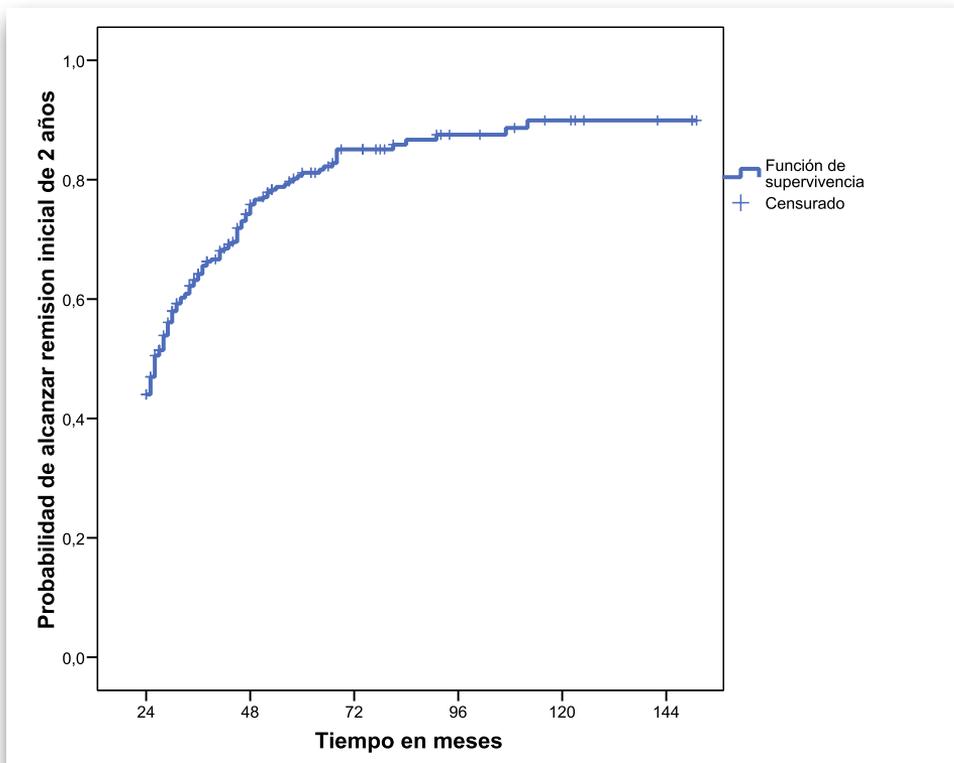


	Años de seguimiento									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Probabilidad	50	74	83	87	91	92	93	94	95	95
IC 95%	45-55	69-79	79-87	83-91	88-94	89-95	90-96	91-97	92-98	94-98
N° en riesgo	172	91	50	34	22	15	9	8	6	4

Fig 3

Probabilidad de alcanzar una remisión inicial de un año en función del tiempo. Curva de Kaplan-Meier.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

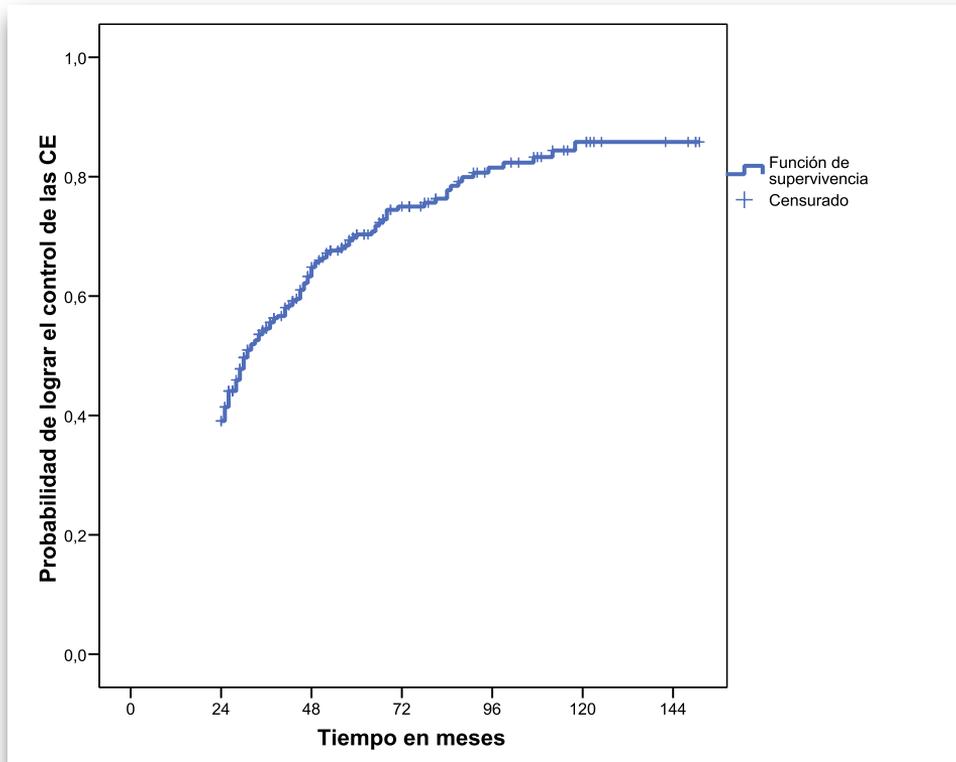


	Años de seguimiento									
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Probabilidad	44	64	76	81	85	87	88	89	90	
IC 95%	39-49	61-69	71-81	76-86	81-90	83-92	84-93	84-94	86-95	
Nº en riesgo	192	106	60	39-49	26	16	15	10	8	

Fig 4

Probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años en función del tiempo. Curva de Kaplan-Meier.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.



	<i>Años de seguimiento</i>								
	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Probabilidad	39	55	65	70	75	78	81	83	86
IC 95%	34-44	50-60	60-70	65-75	70-80	73-83	76-86	78-88	80-92
N° en riesgo	209	136	91	64	45	31	22	18	10

Fig 5

Probabilidad de alcanzar control en función del tiempo.

Curva de Kaplan-Meier.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

2.2.- Respuesta de los pacientes a los sucesivos regímenes terapéuticos empleados.

Con el fin de permitir un tiempo de seguimiento suficientemente largo como para observar los sucesos bajo estudio, sólo fueron tenidos en cuenta los regímenes terapéuticos iniciados antes del 31 de diciembre de 2004.

Del total de la muestra, 309 pacientes fueron tratados y 34 no recibieron tratamiento alguno.

Trescientos nueve pacientes recibieron un **primer régimen terapéutico**, 85 pacientes un **segundo**, 44 un **tercero** y 26 pacientes recibieron **4 o más regímenes terapéuticos (figura 6)**.

El primer régimen terapéutico se realizó en monoterapia en todos los pacientes. Las características del segundo, tercer, cuarto y sucesivos regímenes se resumen en la **tabla XIV**.

La composición farmacológica concreta del primer régimen terapéutico queda recogida en las **tablas XV y XVI**.

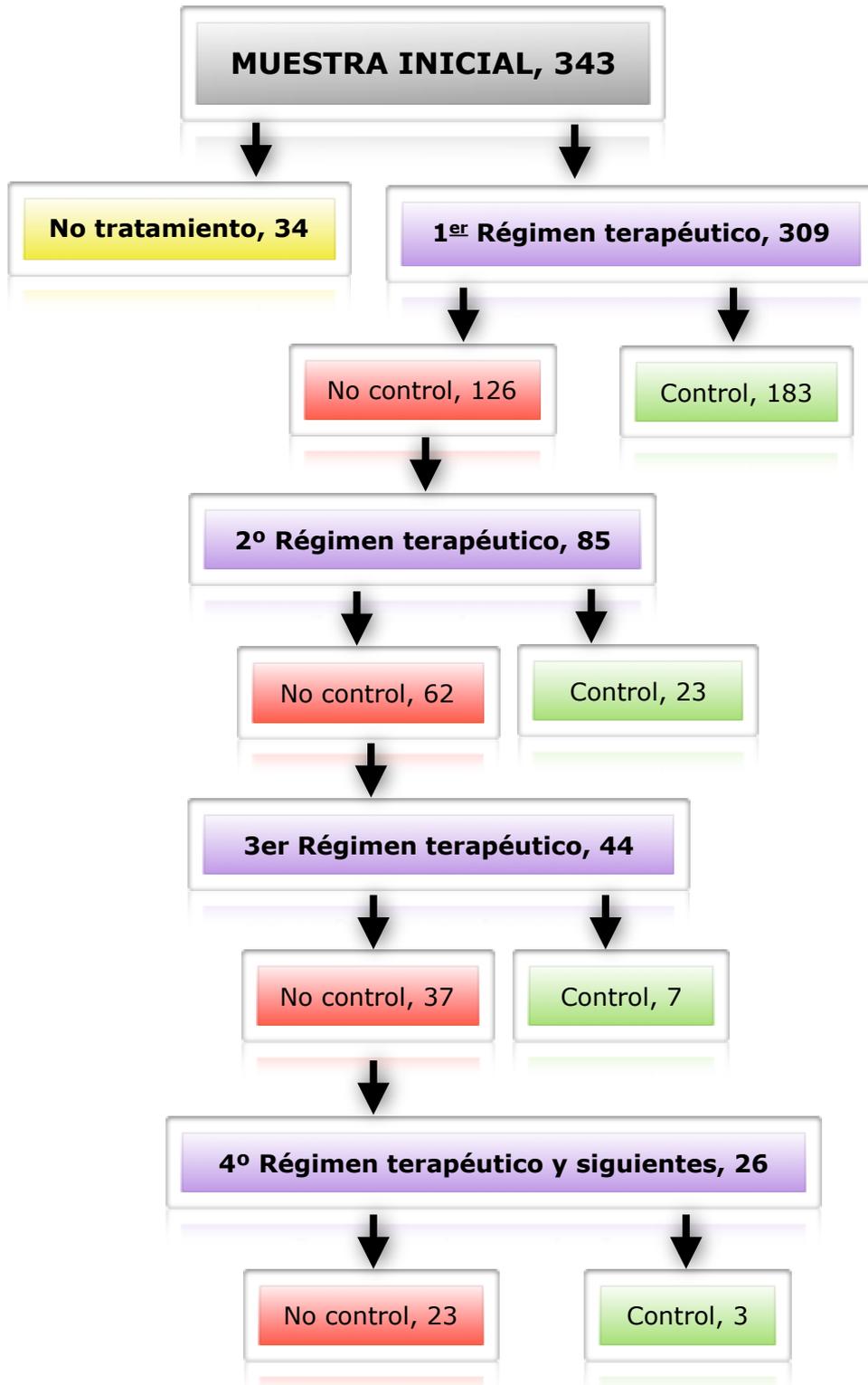


Figura 6

	Segundo régimen n=85		Tercer régimen n=44		Cuarto régimen y siguientes n=26	
	n	%	n	%	n	%
<i>Monoterapia</i>	50	59%	13	30%	2	8%
<i>Biterapia</i>	35	41%	27	61%	14	54%
<i>Politerapia</i>	-	-	4	9%	10	38%

Tabla XIV

Características del segundo, tercer y cuarto y sucesivos regímenes terapéuticos.

FÁRMACO	Número de pacientes	Porcentaje
<i>Valproato</i>	186	63.7%
<i>Carbamazepina</i>	64	22%
<i>Oxcarbazepina</i>	18	6.1%
<i>Fenobarbital</i>	14	4.8%
<i>Fenitoína</i>	2	0.7%
<i>Etosuximida</i>	4	1.4%
<i>Vigabatrina</i>	2	0.7%
<i>Lamotrigina</i>	1	0.3%
<i>Topiramato</i>	1	0.3%
Total	292	100%

Tabla XV

Características del primer régimen terapéutico empleado, excluyendo los pacientes diagnosticados de síndrome de West.

FÁRMACO	Número de pacientes	Porcentaje
<i>Valproato+ CTC/ACTH</i>	11	65%
<i>Fenobarbital</i>	1	6%
<i>Vigabatrina</i>	5	29%
Total	17	100%

Tabla XVI

Primer régimen terapéutico recibido por los pacientes diagnosticados de síndrome de West.

Al final del periodo de estudio, 205 pacientes sobre el total de la muestra (60%), y 202 sobre los 247 pacientes controlados (82%) estaban sin tratamiento antiepiléptico. El 10% de nuestros pacientes no recibieron tratamiento alguno.

De un total de 518 fármacos antiepilépticos ensayados, 27 (5.2%) tuvieron que ser suspendidos por **efectos adversos intolerables**.

Para estudiar la probabilidad de respuesta a los sucesivos regímenes terapéuticos se emplearon varios enfoques diferentes:

- **Proporción de pacientes que responden a cada régimen en relación al total de pacientes tratados:** calculado como número de pacientes que responden a un régimen / total de pacientes tratados (n=309).
- **Proporción de pacientes que responden a cada régimen en relación al total de pacientes tratados con dicho régimen:** calculado como número de pacientes que responden a un régimen / número de pacientes tratados con dicho régimen.
- **Probabilidad de responder a los subsiguientes regímenes terapéuticos en los pacientes en que un determinado régimen fracasó por falta de eficacia:** calculado como número de pacientes que responden a subsiguientes regímenes terapéuticos / número de

pacientes que probaron subsiguientes regímenes terapéuticos.

A su vez, la respuesta se midió mediante cuatro parámetros: remisión inicial de un año, remisión inicial de dos años, remisión terminal de un año y "control".

2.2.1. Probabilidad de respuesta al primer régimen terapéutico.

Trescientos nueve pacientes recibieron un primer régimen terapéutico. En la **tabla XVII** se muestra el número absoluto de pacientes que respondieron al primer régimen terapéutico y en la **tabla XVIII** la proporción de pacientes que respondieron al primer régimen en relación al total de pacientes tratados. En este caso, la proporción de pacientes que respondieron al primer régimen en relación a los tratados con dicho régimen es idéntica a la que se muestra en la tabla XVIII porque todos los pacientes tratados recibieron el primer régimen terapéutico.

<i>Primer régimen terapéutico</i>	
<i>Remisión inicial de 1 año</i>	227
<i>Remisión inicial de 2 años</i>	200
<i>Remisión terminal de 1 año</i>	188
<i>Control</i>	183

Tabla XVII
Número absoluto de pacientes que responden al primer régimen terapéutico.

	Proporción	%	IC 95%
Remisión inicial de 1 año	227 / 309	73%	70-75
Remisión inicial de 2 años	200 / 309	65%	62-67
Remisión terminal de 1 año	188 / 309	61%	56-66
Control	183 / 309	59%	54-65

Tabla XVIII

Proporción de pacientes que responden al primer régimen en relación al total de pacientes tratados.

Calculado como número de pacientes que responden al primer régimen / número total de pacientes tratados (n=309). IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

2.2.2. Probabilidad de respuesta al segundo régimen terapéutico.

Ochenta y cinco pacientes recibieron un segundo régimen terapéutico. En la **tabla XIX** se muestra el número absoluto de pacientes que respondieron al segundo régimen terapéutico, en la **tabla XX** la proporción de pacientes que respondieron al segundo régimen terapéutico en relación al total de pacientes tratados (n=309) y en la **tabla XXI** la proporción de pacientes que respondieron al segundo régimen en relación al total de pacientes tratados con dicho régimen (n=85). Por ejemplo, 23 de los 309 pacientes tratados (7%) se controlaron con el segundo régimen y 23 de los 85 pacientes tratados con un segundo régimen (27%) se controlaron con dicho régimen.

Segundo régimen terapéutico	
Remisión inicial de 1 año	32
Remisión inicial de 2 años	28
Remisión terminal de 1 año	26
Control	23

Tabla XIX

Número absoluto de pacientes que respondieron al segundo régimen terapéutico.

	Proporción	%	IC 95%
Remisión inicial de 1 año	32 / 309	10%	8-12
Remisión inicial de 2 años	28 / 309	9 %	7-11
Remisión terminal de 1 año	26/ 309	8%	5-11
Control	23 / 309	7%	4-10

Tabla XX

Proporción de pacientes que responden al segundo régimen en relación al total de pacientes tratados.

Calculado como número de pacientes que responden al segundo régimen / número total de pacientes tratados (n=309). IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

	Proporción	%	IC 95%
Remisión inicial de 1 año	32 / 85	38%	33-43
Remisión inicial de 2 años	28 / 85	33 %	28-38
Remisión terminal de 1 año	26/ 85	30%	20-40
Control	23 / 85	27%	17-36

Tabla XXI

Proporción de pacientes que responden al segundo régimen en relación al total de pacientes tratados con dicho régimen.

Calculado como número de pacientes que responden al segundo régimen / número total de pacientes tratados con el segundo régimen (n=85). IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

2.2.3. Probabilidad de respuesta al tercer régimen terapéutico.

Cuarenta y cuatro pacientes recibieron un tercer régimen terapéutico. En la **tabla XXII** se muestra el número absoluto de pacientes que respondieron al tercer régimen terapéutico, en la **tabla XXIII** la proporción de pacientes que respondieron al tercer régimen terapéutico en relación al total de pacientes tratados (n=309) y en la **tabla XXIV** la proporción de pacientes que respondieron al segundo régimen en relación al total de pacientes tratados con dicho régimen (n=44). Por ejemplo, 7 de los 309 pacientes tratados (2%) se controlaron con el tercer régimen y 7 de los 44 pacientes tratados con un tercer régimen (16%) se controlaron con dicho régimen.

	<i>Tercer régimen terapéutico</i>
<i>Remisión inicial de 1 año</i>	16
<i>Remisión inicial de 2 años</i>	11
<i>Remisión terminal de 1 año</i>	10
<i>Control</i>	7

Tabla XXII

Número absoluto de pacientes que respondieron al tercer régimen terapéutico.

	Proporción	%	IC 95%
Remisión inicial de 1 año	16 / 309	5%	4-6
Remisión inicial de 2 años	11 / 309	4 %	3-5
Remisión terminal de 1 año	10/ 309	3%	2-4
Control	7 / 309	2%	1-3

Tabla XXIII

Proporción de pacientes que responden al tercer régimen en relación al total de pacientes tratados.

Calculado como número de pacientes que responden al tercer régimen / número total de pacientes tratados (n=309). IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

	Proporción	%	IC 95%
Remisión inicial de 1 año	16 / 44	36%	26-46
Remisión inicial de 2 años	11 / 44	25 %	19-31
Remisión terminal de 1 año	10/ 44	23%	10-35
Control	7 / 44	16%	5-26

Tabla XXIV

Proporción de pacientes que responden al tercer régimen en relación al total de pacientes tratados con dicho régimen.

Calculado como número de pacientes que responden al tercer régimen / número total de pacientes tratados con un tercer régimen (n=44). IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

2.2.4. Probabilidad de respuesta al cuarto y sucesivos regímenes terapéuticos.

Veintidós pacientes recibieron cuatro o más regímenes terapéuticos. En la **tabla XXV** se muestra el número absoluto de pacientes que respondieron al cuarto régimen terapéutico y siguientes, en la **tabla XXVI** la proporción de pacientes que respondieron al cuarto régimen terapéutico y siguientes en relación al total de pacientes tratados (n=309) y en la **tabla XXVII** la proporción de pacientes que respondieron al cuarto régimen terapéutico y siguientes en relación al total de pacientes que recibieron cuatro o más regímenes terapéuticos (n=26). Por ejemplo, 3 de los 309 pacientes tratados (1%) se controlaron con el cuarto régimen y siguientes y 3 de los 26 pacientes tratados con un cuarto régimen o más (12%) se controlaron finalmente.

<i>Cuarto régimen y siguientes</i>	
<i>Remisión inicial de 1 año</i>	8
<i>Remisión inicial de 2 años</i>	5
<i>Remisión terminal de 1 año</i>	4
<i>Control</i>	3

Tabla XXV

Número de pacientes que respondieron al cuarto y sucesivos regímenes terapéuticos.

	Proporción	%	IC 95%
Remisión inicial de 1 año	8 / 309	3%	2-4
Remisión inicial de 2 años	5 / 309	2 %	1-3
Remisión terminal de 1 año	4 / 309	1%	0-3
Control	3 / 309	1%	0-3

Tabla XXVI

Proporción de pacientes que responden al cuarto y sucesivos regímenes terapéuticos en relación al total de pacientes tratados.

Calculado como número de pacientes que responden al cuarto régimen y sucesivos / número total de pacientes tratados (n=309). IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

	Proporción	%	IC 95%
Remisión inicial de 1 año	8 / 26	31%	22-40
Remisión inicial de 2 años	5 / 26	19 %	8-38
Remisión terminal de 1 año	4/ 26	15%	6-33
Control	3 / 26	12%	10-23

Tabla XXVII

Proporción de pacientes que responden al cuarto y sucesivos regímenes terapéuticos en relación al total de pacientes tratados con un cuarto régimen.

Calculado como número de pacientes que responden al cuarto régimen y sucesivos / número total de pacientes tratados con dicho régimen (n=26). IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

2.2.5. Probabilidad de responder finalmente a los subsiguientes regímenes terapéuticos tras el fracaso por falta de eficacia de un determinado régimen.

Una manera más de enfocar la respuesta al tratamiento de un paciente es estudiar la probabilidad de que éste finalmente se controle con los sucesivos regímenes terapéuticos una vez fracasado un determinado régimen por falta de eficacia. Por ejemplo, una vez fracasado el primer régimen, ¿cual es la probabilidad de que ese paciente logre el control de sus crisis con los sucesivos tratamientos?.

A. Probabilidad de responder finalmente a los subsiguientes regímenes terapéuticos tras el fracaso del primer régimen.

Tras el fracaso del primer régimen terapéutico por ausencia de eficacia, la probabilidad de que los pacientes logren una remisión inicial de un año, una remisión inicial de dos años, una remisión terminal de un año y el control de las crisis con el conjunto de sucesivos regímenes terapéuticos se resume en la **tabla XXVIII**. Por ejemplo, se logró el control en 33 de los 85 (39%) pacientes en los cuales se intentaron nuevos regímenes terapéuticos tras el fracaso del primero por ausencia de eficacia.

	Proporción	%	IC 95%
Remisión inicial de 1 año	61 / 85	72%	67-77
Remisión inicial de 2 años	44 / 85	52%	47-57
Remisión terminal de 1 año	40 / 85	47%	36-58
Control	33 / 85	39%	29-49

Tabla XXVIII

Proporción de pacientes que responden a subsiguientes regímenes terapéuticos tras el fracaso del primer régimen.

Calculado como número de pacientes que responden / número de pacientes que reciben sucesivos tratamientos tras fracasar el primero (n=85). IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

B. Probabilidad de responder finalmente a los subsiguientes regímenes terapéuticos tras el fracaso del segundo régimen.

Tras el fracaso del segundo régimen terapéutico por ausencia de eficacia, la probabilidad de que los pacientes logren una remisión inicial de un año, una remisión inicial de dos años, una remisión terminal de un año y el control de las crisis con los sucesivos regímenes terapéuticos empleados se muestra en la **tabla XXIX**. Así, se logró el control en 10 de los 44 (32%) pacientes en los cuales se intentaron nuevos regímenes terapéuticos tras el fracaso del segundo por ausencia de eficacia.

	<i>Proporción</i>	<i>%</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Remisión inicial de 1 año</i>	26 / 44	59%	52-66
<i>Remisión inicial de 2 años</i>	17 / 44	39%	32-46
<i>Remisión terminal de 1 año</i>	14 / 44	32%	18-46
<i>Control</i>	10 / 44	23%	11-35

Tabla XXIX

Proporción de pacientes que responden a subsiguientes regímenes terapéuticos tras el fracaso del segundo régimen.

Calculado como número de pacientes que responden / número de pacientes que reciben sucesivos tratamientos tras fracasar el segundo (n=44). IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

C. Probabilidad de responder finalmente a los subsiguientes regímenes terapéuticos tras el fracaso del tercer régimen.

Tras el fracaso del tercer régimen terapéutico por ausencia de eficacia, la probabilidad de que los pacientes logren una remisión inicial de un año, una remisión inicial de dos años, una remisión terminal de un año y el control de las crisis con los sucesivos regímenes terapéuticos se muestra en la **tabla XXX**. Por ejemplo, se logró el control en 3 de los 26 (12%) pacientes en los cuales se intentaron nuevos regímenes terapéuticos tras el fracaso del tercero por ausencia de eficacia.

	Proporción	%	IC 95%
Remisión inicial de 1 año	11 / 26	42%	32-52
Remisión inicial de 2 años	4 / 26	23%	15-31
Remisión terminal de 1 año	4 / 26	15%	1-29
Control	3 / 26	12%	3-23

Tabla XXX

Proporción de pacientes que responden a subsiguientes regímenes terapéuticos tras el fracaso del tercer régimen.

Calculado como número de pacientes que responden / número de pacientes que reciben sucesivos tratamientos tras fracasar el tercero (n=26). IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

3.- EPILEPSIA REFRACTARIA.

3.1.- Estudio de la influencia de los diferentes criterios diagnósticos sobre la estimación de la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria.

A lo largo del período de seguimiento, el porcentaje de pacientes que cumplió cada uno de los criterios de refractariedad fue el siguiente:

Criterio A (empleo de >2 fármacos antiepilépticos y un promedio de al menos una crisis al mes durante 18 o más meses, sin ningún periodo libre de crisis mayor de 3 meses consecutivos durante este tiempo): 30 pacientes cumplieron el criterio principal de refractariedad, lo que supone un 8.7% del total de la muestra y un 9.7% del grupo de pacientes tratados.

Criterios B y C: Treinta pacientes (8.7% del total de la muestra y un 9.7% del grupo de pacientes tratados) cumplieron los criterios B (remisión terminal menor de 1 año y remisión más larga menor de 3 meses durante el último año de seguimiento a pesar del empleo óptimo de 2 o más fármacos antiepilépticos solos o en combinación) y C (fracaso de 3 o más

fármacos antiepilépticos y más de una CE al mes durante los últimos 12 meses de seguimiento).

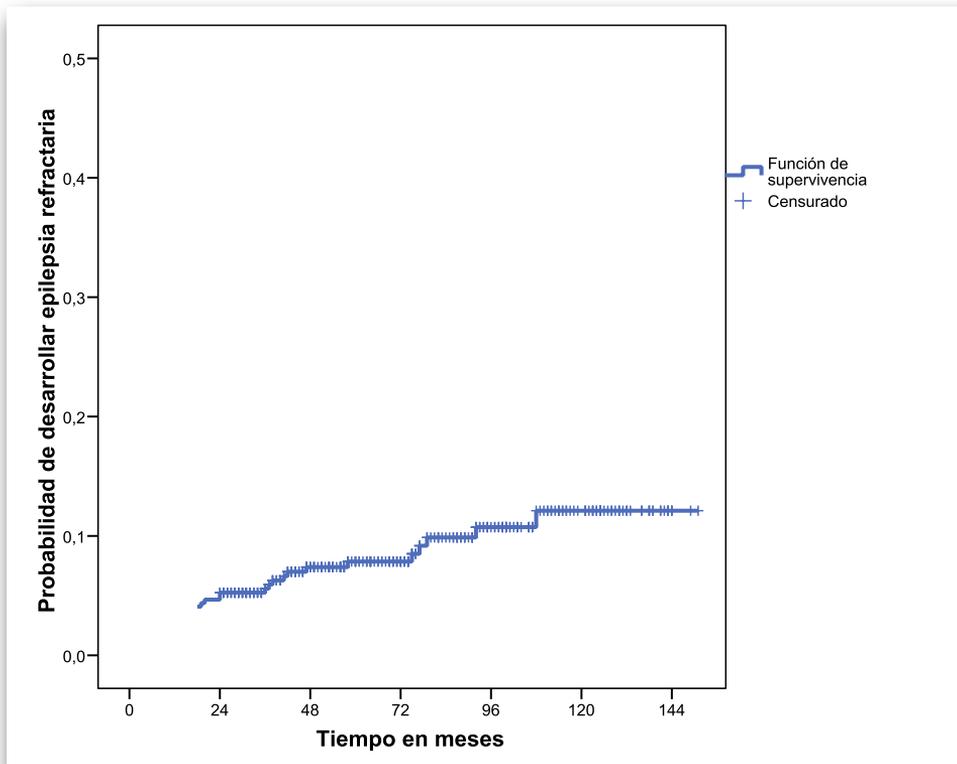
Criterio D: Ochenta y tres pacientes cumplieron el criterio D (no consecución de remisión terminal de un año), un 24.2% del total de la muestra y un 26.8% del grupo de pacientes tratados.

3.2.- Cálculo del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo aplicando el criterio principal de refractariedad.

De entre los cuatro criterios de refractariedad anteriormente mencionados, para este y los siguientes análisis, se eligió el **criterio A**, como principal criterio de refractariedad, por ser el más adecuado para la realización del análisis de supervivencia.

El riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo aplicando el criterio principal de refractariedad, calculado mediante curvas de Kaplan-Meier se muestra en la **figura 7**.

Dieciséis (53%) de los pacientes que cumplieron los criterios de epilepsia refractaria lo hicieron en los primeros 24 meses tras el diagnóstico, 18 (60%) durante los primeros 36 meses y 24 (80%) antes de completar 48 meses.



	Años de seguimiento				
	2	4	6	8	10
Probabilidad	5%	7%	8%	11%	12%
IC 95%	3-7	4-10	5-11	7-15	7-17
Nº en riesgo	325	239	197	103	64

Figura 7

Probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo. Curva de Kaplan-Meier.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

3.3.- Estudio de la evolución temporal de la epilepsia intratable.

Tres pacientes (10%) cumplieron las condiciones necesarias para ser considerados refractarios tras superar un periodo inicial de 2 años sin crisis.

Un paciente (3.3%) logró una remisión inicial de 2 años, posteriormente cumplió las condiciones para ser considerado refractario y a continuación volvió a lograr otro periodo de 2 años libre de crisis.

Un paciente (3.3%) cumplió inicialmente los criterios de refractariedad y posteriormente logró entrar en remisión durante 2 años.

Veinticinco pacientes (83,3%) cumplieron los criterios de refractariedad sin ningún periodo previo o posterior de remisión de 2 años.

3.4.- Estudio de los factores identificables precozmente como predictores del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria presentes en los primeros 6 meses tras el diagnóstico de la enfermedad.

El estudio de los factores predictores de refractariedad se llevó a cabo para el ***criterio principal de refractariedad*** (empleo de >2 fármacos antiepilépticos y un promedio de al menos una crisis al mes durante 18 o más meses, sin ningún periodo libre de crisis mayor de 3 meses consecutivos durante este tiempo).

3.4.1. Síndromes epilépticos.

El riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo en los diferentes síndromes epilépticos, calculado mediante curvas de Kaplan-Meier se muestra en la **tabla XXXI**.

El riesgo fue alto para el síndrome de West. las epilepsias generalizadas sintomáticas y las epilepsias relacionadas con la localización sintomáticas, bajo para las epilepsias relacionadas con la localización idiopáticas y las epilepsias generalizadas idiopáticas e intermedio en las epilepsias relacionadas con la localización criptogénicas y las epilepsias sin crisis inequívocamente clasificables como parciales o generalizadas.

Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria % (IC 95%)				
	n	2 años	6 años	10 años
Epilepsias parciales				
Idiopáticas⁽¹⁾	90	0%	1% (0-3)	1% (0-3)
Criptogénicas	54	4% (0-9)	9% (0,18)	9% (0,18)
Sintomáticas	72	12% (7,19)	16% (8-24)	22% (10-34)
Epilepsias generalizadas				
Idiopáticas⁽²⁾	56	2% (0-5)	2% (0-5)	2% (0-5)
Sintomáticas	19	16% (0-32)	16% (0-32)	26% (2-50)
Sd West	17	12% (0-27)	28% (4-52)	52% (10-94)
Otras⁽⁴⁾	6	-	-	-
Epilepsias indeterminadas⁽³⁾				
	29	3% (0-9)	3% (0-9)	12% (0-29)

Tabla XXXI

Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria por síndrome epiléptico calculado mediante curvas de Kaplan-Meier.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

(1) Epilepsias focales idiopáticas: 17 crisis benignas de la infancia, 52 epilepsias benignas de la infancia con puntas centrotemporales, 20 epilepsias occipitales benignas de inicio precoz tipo Panayiotopoulos y 1 epilepsia occipital benigna de inicio tardío tipo Gastaut. (2) Epilepsias generalizadas idiopáticas: 38 epilepsias de ausencias infantiles, 6 epilepsias mioclónicas juveniles y 12 "otras epilepsias generalizadas idiopáticas". (3) 28 epilepsias sin crisis inequívocamente clasificables como focales o generalizadas y 1 epilepsia con crisis focales y generalizadas. (4) otras epilepsias generalizadas sintomáticas y/o criptogénicas.

3.4.2 Otros factores pronósticos.

Tanto el análisis univariante como el multivariante se realizaron mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, utilizando aquellos factores presentes durante los seis primeros meses de evolución de la epilepsia, con el fin de identificar cuáles de ellos se asociaban a mayor o menor riesgo de desarrollar epilepsia refractaria. Se estudiaron los siguientes factores:

- Sexo.
- Edad al inicio de la epilepsia.
- Etiología.
- Presencia de retraso mental/ Retraso psicomotor.
- Presencia de déficit motor.
- Hallazgos en la neuroimagen.
- Síndrome de West.
- Hallazgos en el EEG.
- Tipo de CE predominante en los primeros 6 meses de evolución.
- Número de CE durante los primeros 6 meses de evolución.
- Estado epiléptico en la primera CE.
- Primera CE múltiple.
- Número de CE antes de iniciar tratamiento.
- Historia familiar de epilepsia.
- Antecedentes personales de convulsiones neonatales.
- Antecedentes personales de convulsiones febriles.

3.4.2.1.- Análisis univariante.

En la **tabla XXXII** se muestran los resultados del análisis univariante.

	n	RR	IC 95%	p
Sexo femenino	152	1.5	0.7-3.0	0.296
Edad <1 año al inicio	68	4.9	2.4-10.1	0.000
Etiología idiopática	146	0.1	0.0-0.4	0.001
Etiología sintomática remota	111	6.0	2.7-13.4	0.000
Retraso psicomotor global / retraso mental	87	6.2	2.9-13.3	0.000
Déficit motor	25	1.4	0.4-4.9	0.523
Neuroimagen anormal	76	5.0	2.4-10.2	0.000
EEG anormal	216	1.5	0.7-3.4	0.314
Varios tipos de CE	69	1.8	0.8-4.0	0.134
Sd. West	17	4.2	1.6-11.0	0.003
>1 CE en los primeros 6 meses desde el diagnóstico	116	7.2	3.1-17.0	0.000
1ª CE como estado epiléptico	6	0.0	-	0.620
1ª CE múltiple	129	3.3	1.6-7.1	0.002
>5 CE antes de la primera consulta	124	4.4	2.0-9.6	0.000
Historia familiar de epilepsia	29	0.3	0.0-2.6	0.301
Antecedentes de convulsiones neonatales	8	3.4	0.8-14.5	0.091
Antecedentes de crisis febriles	40	0.8	0.2-2.7	0.735

Tabla XXXII

Predictores de epilepsia refractaria. Análisis univariante.

Modelo de riesgos proporcionales de Cox.

RR: razón de riesgo. IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Como se puede apreciar, resultaron significativos los siguientes factores, que se desarrollarán con mayor detalle a continuación:

- Edad menor de un año al diagnóstico.
- Etiología idiopática.
- Etiología sintomática remota.
- Presencia de retraso psicomotor global o retraso mental.
- Neuroimagen anormal.
- Síndrome de West.
- Más de una CE durante los primeros 6 meses desde el diagnóstico.
- Primera CE múltiple.
- Más de 5 CE antes de la primera consulta.

Edad al inicio de la epilepsia:

El riesgo de desarrollar epilepsia refractaria fue **mayor** en los primeros 3 años de vida y especialmente en el primer año.

Entre los 68 pacientes **menores de un año** al inicio de la epilepsia, 16 (23 %) desarrollaron epilepsia refractaria, frente a 14 de los 275 (5 %) de edad mayor o igual a 1 año.

El riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo en los pacientes con una edad al inicio de la epilepsia < 1 año comparado con aquellos con una edad al inicio de la epilepsia \geq 1 año, calculado mediante curvas de Kaplan-Meier se muestra en la **figura 8**.

La diferencia fue estadísticamente significativa en el análisis univariante. (RR: 4.9, IC 95%: 2.4-10.1, $p= 0.000$). **Tabla XXXII**.

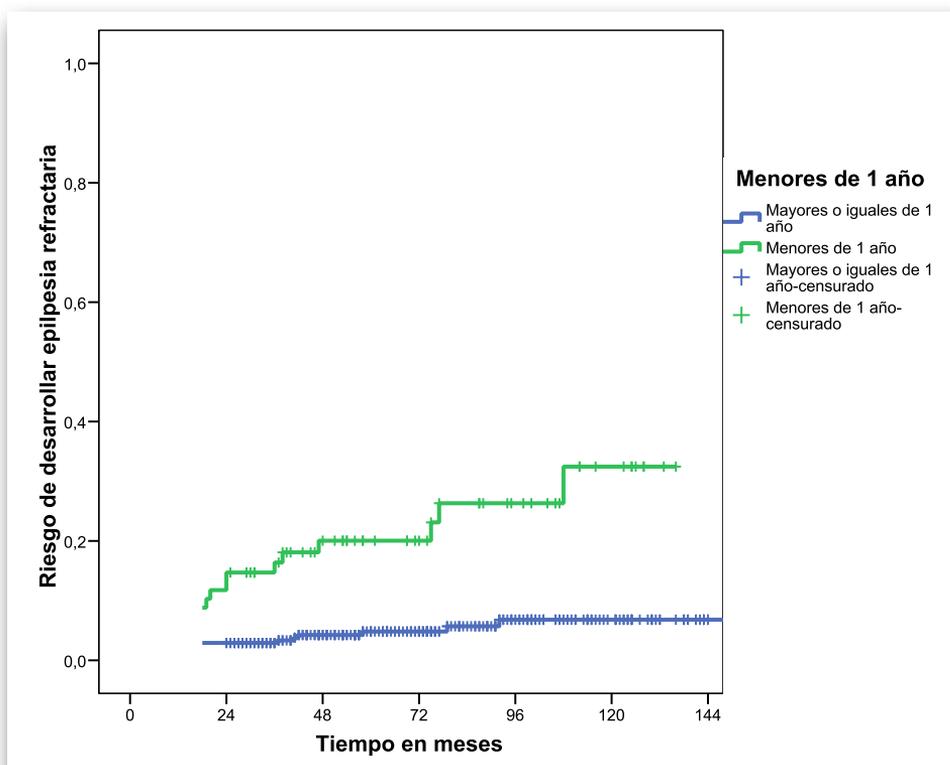


Figura 8

Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria. Pacientes < 1 año en comparación con pacientes ≥ 1 año al inicio de la epilepsia. Curvas de Kaplan-Meier.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

RIESGO DE DESARROLLAR EPILEPSIA REFRACTARIA				
	Edad < de 1 año		Edad ≥ 1 año	
	n en riesgo	% (IC 95%)	n en riesgo	% (IC 95%)
2 años	58	14 (10-19)	265	3 (2-4)
4 años	41	20 (15-25)	192	4 (3-5)
6 años	27	20 (15-25)	129	5 (3-6)
8 años	17	26 (20-33)	74	7 (5-9)
10 años	8	32 (24-41)	38	7 (5-9)

Etiología sintomática remota:

Una etiología sintomática remota fue un factor predictor de un **mayor** riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.

De los 111 pacientes con etiología sintomática remota, 22 (20%) desarrollaron refractariedad, frente a 8 (3 %) de los 232 no sintomáticos (idopáticos o criptogénicos).

El riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en los pacientes con etiología sintomática remota en comparación con los pacientes con etiología idiopática o criptogénica se muestra en la **figura 9**.

La diferencia fue estadísticamente significativa en el análisis univariante (RR: 6.0, IC 95%: 2.7-13.4, p= 0.00).

Tabla XXXII.

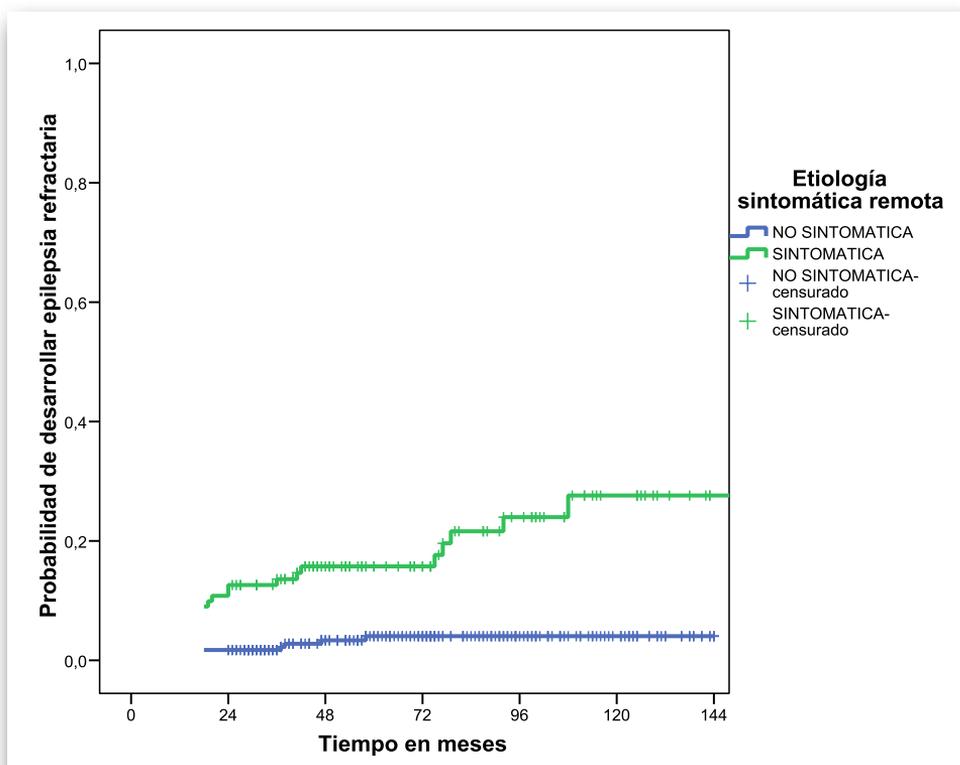


Figura 9
Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.
Etiología sintomática remota en comparación con
etiología idiopática o criptogénica. Curvas de
Kaplan-Meier.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

RIESGO DE DESARROLLAR EPILEPSIA REFRACTARIA				
	Etiología sintomática remota		Etiología no sintomática	
	n en riesgo	% (IC 95%)	n en riesgo	% (IC 95%)
2 años	97	13 (10-16)	227	2 (1-3)
4 años	69	16 (12-19)	163	3 (2-5)
6 años	48	16 (12-19)	109	4 (3-5)
8 años	30	24 (19-29)	61	4 (3-5)
10 años	14	28 (22-34)	32	4 (3-5)

Etiología idiopática.

Una etiología idiopática fue un factor predictor de un **menor** riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.

Dos de los 146 (1%) pacientes con una etiología idiopática desarrollaron epilepsia refractaria en comparación con 28 de los 197 (14%) con una etiología criptogénica o sintomática remota.

La probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo calculada mediante curvas de Kaplan-Meier en los pacientes con una etiología idiopática en comparación con aquellos con una etiología criptogénica o sintomática remota se muestra en la **figura 10**.

La diferencia fue estadísticamente significativa en el análisis univariante (RR: 0.1, IC 95%: 0.0-0.4, $p= 0.001$).

Tabla XXXII.

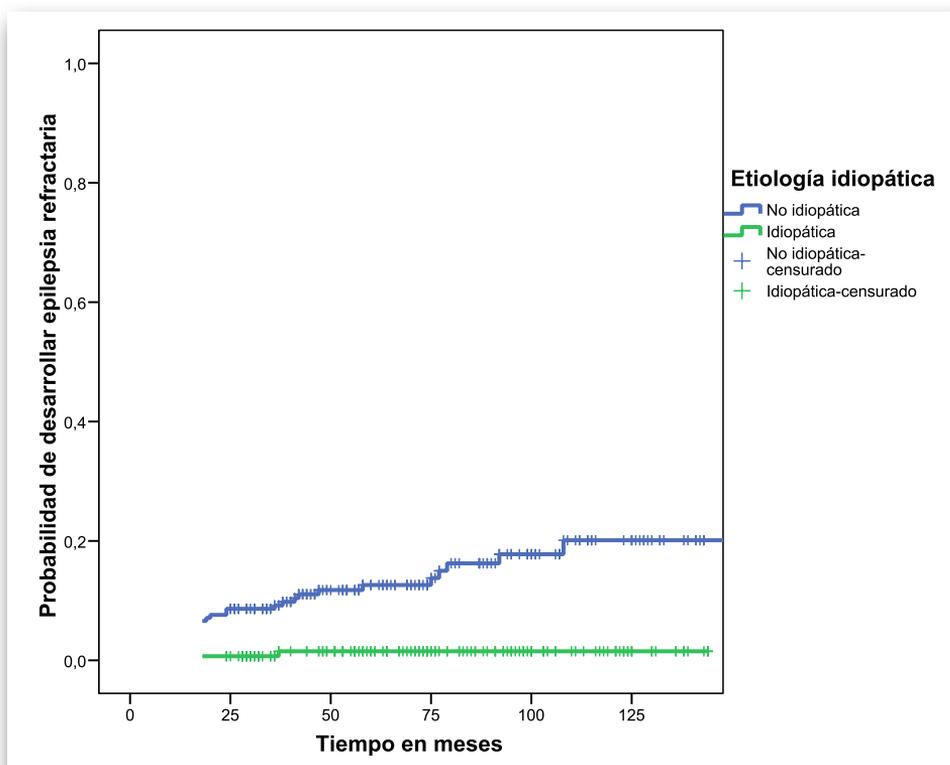


Figura 10
Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria. Etiología idiopática en comparación con etiología criptogénica o sintomática remota. Curvas de Kaplan-Meier.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

RIESGO DE DESARROLLAR EPILEPSIA REFRACTARIA				
	Etología no idiopática		Etología idiopática	
	n en riesgo	% (IC 95%)	n en riesgo	% (IC 95%)
2 años	180	9 (7-11)	145	1 (0-4)
4 años	121	12 (10-14)	111	1.5 (0-3)
6 años	83	13 (10-15)	74	1.5 (0-3)
8 años	48	18 (14-21)	43	1.5 (0-3)
10 años	23	20 (16-24)	23	1.5 (0-3)

Retraso mental / retraso psicomotor global

La presencia de retraso mental o retraso psicomotor global fue un factor predictivo de un **mayor** riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.

Ochenta y siete pacientes sufrían retraso mental/retraso psicomotor global, de los cuales 20 (23%) desarrollaron epilepsia refractaria frente a 10 de los 256 (4%) que no presentaban retraso mental/retraso psicomotor global.

El riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo calculado mediante curvas de Kaplan-Meier en los pacientes con retraso mental / retraso psicomotor global comparado con aquellos sin retraso mental / retraso psicomotor global se muestra en la **figura 11**.

La asociación fue estadísticamente significativa en el análisis univariante (RR: 6.2, IC 95%: 2.9-13.3, p= 0.000).

Tabla XXXII.

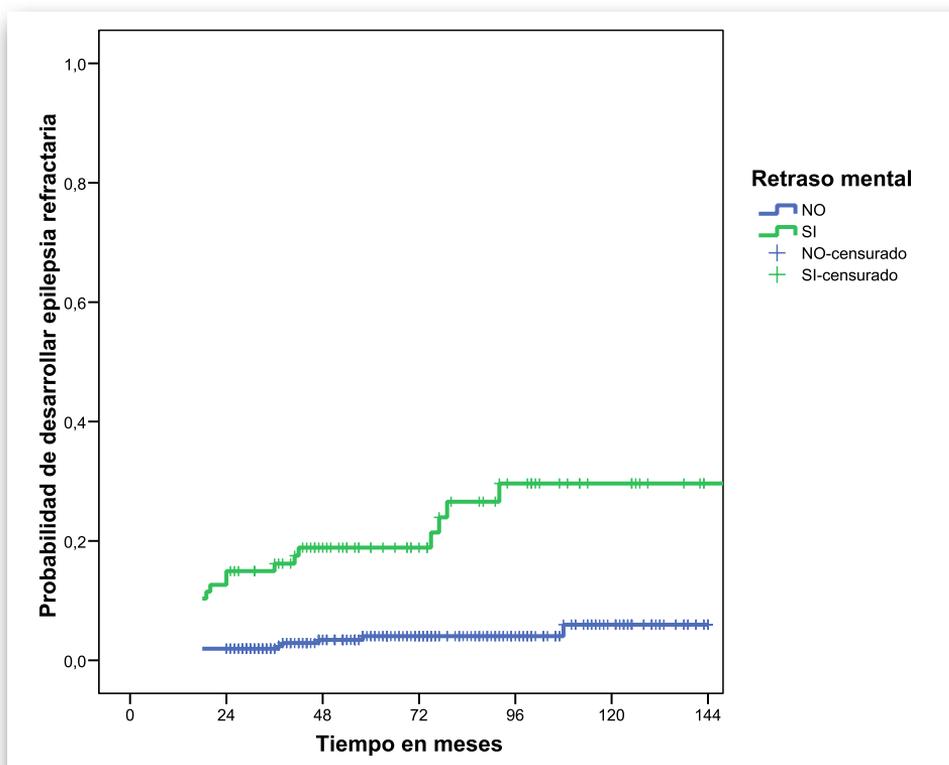


Figura 11

Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria. Pacientes con retraso psicomotor global / retraso mental en comparación con pacientes sin retraso psicomotor global / retraso mental. Curvas de Kaplan-Meier.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

RIESGO DE DESARROLLAR EPILEPSIA REFRACTARIA				
	Con retraso mental		Sin retraso mental	
	n en riesgo	% (IC 95%)	n en riesgo	% (IC 95%)
2 años	74	15 (11-19)	250	2 (1-3)
4 años	53	19 (15-23)	179	3 (2-5)
6 años	35	19 (15-23)	122	4 (3-5)
8 años	21	30 (23-36)	70	4 (3-5)
10 años	11	30 (23-36)	35	6 (4-8)

Primera crisis múltiple

La presencia de una primera CE múltiple fue un predictor significativo de un **mayor** riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.

Veinte pacientes de los 129 que presentaron una primera CE múltiple (15%) desarrollaron epilepsia refractaria, en comparación con 10 de los 214 (5%) cuya primera crisis no fue múltiple.

La probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria calculada mediante curvas de Kaplan-Meier en los pacientes con una primera CE múltiple en comparación con aquellos con una primera CE no múltiple se muestra en la **figura 12**.

La diferencia fue estadísticamente significativa en el análisis univariante (RR: 3.3, IC 95%: 1.6-7.1, $p= 0.002$).

Tabla XXXII.

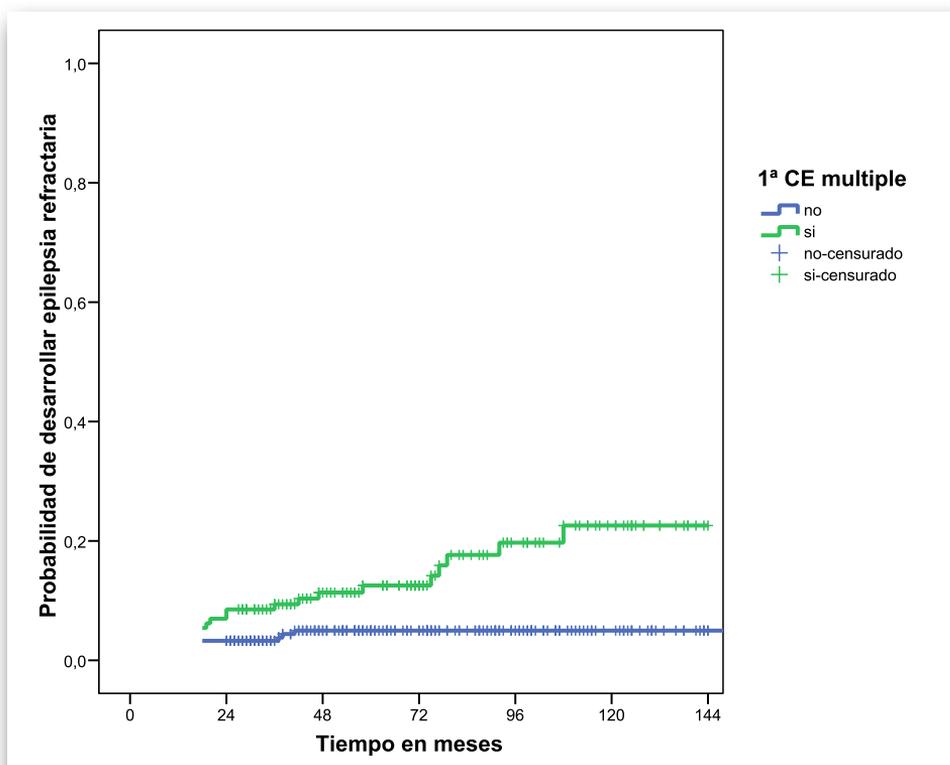


Figura 12

**Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.
Primera CE múltiple en comparación con primera
CE no múltiple. Curvas de Kaplan-Meier.**

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

RIESGO DE DESARROLLAR EPILEPSIA REFRACTARIA				
	1ª CE múltiple		1ª CE no múltiple	
	n en riesgo	% (IC 95%)	n en riesgo	% (IC 95%)
2 años	118	8 (6-11)	206	3 (2-4)
4 años	85	10 (8-14)	147	5 (3-6)
6 años	58	12 (9-16)	99	5 (3-6)
8 años	35	20 (15-24)	56	5 (3-6)
10 años	19	23 (17-28)	27	5 (3-6)

Neuroimagen anormal

Una neuroimagen anormal fue un predictor significativo de un mayor riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.

Diecisiete de los 76 pacientes cuya neuroimagen fue anormal (22%) desarrollaron epilepsia refractaria, en comparación con 12 de los 217 (5%) en los que la neuroimagen fue normal o no se realizó.

El riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo calculado mediante curvas de Kaplan-Meier en los pacientes con una neuroimagen anormal en comparación con aquellos con una neuroimagen normal o no realizada se muestra en la **figura 13**.

La diferencia fue estadísticamente significativa en el análisis univariante (RR: 5.0, IC 95%: 2.4-10.2, $p= 0.000$).

Tabla XXXII.

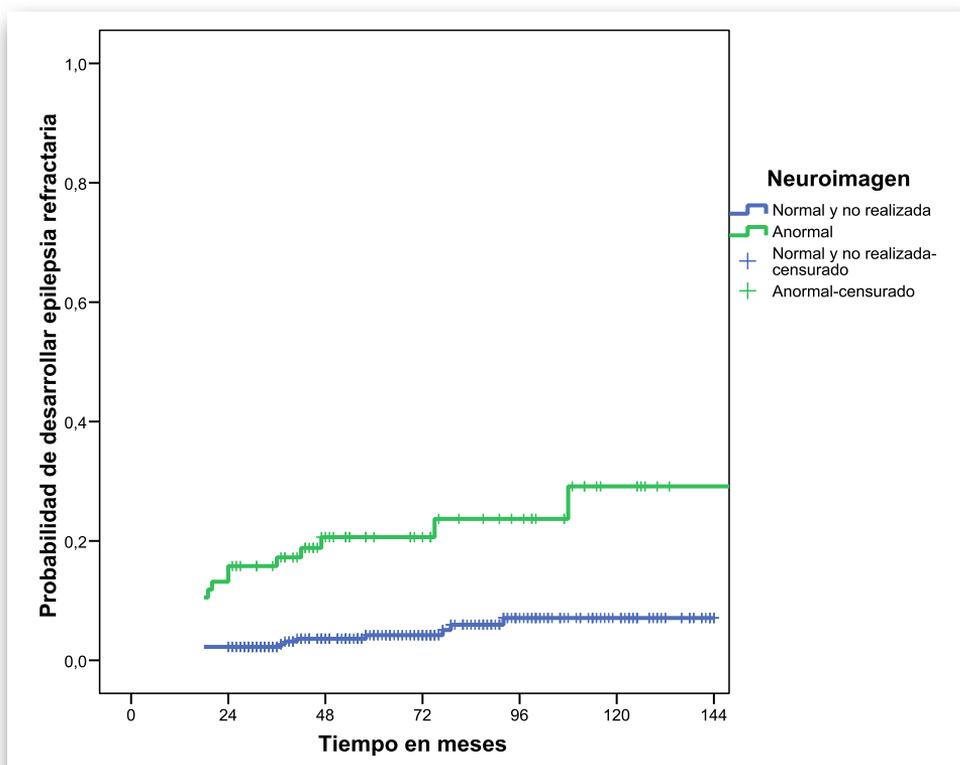


Figura 13

**Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.
Neuroimagen anormal en comparación con normal
o no realizada. Curvas de Kaplan-Meier.**

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

RIESGO DE DESARROLLAR EPILEPSIA REFRACTARIA				
	Neuroimagen anormal		Neuroimagen normal	
	n en riesgo	% (IC 95%)	n en riesgo	% (IC 95%)
2 años	64	16 (12-20)	260	2 (1-3)
4 años	43	21 (16-25)	190	4 (2-5)
6 años	29	21 (16-25)	128	4 (3-5)
8 años	20	24 (18-29)	71	7 (5-9)
10 años	8	29 (22-36)	38	7 (5-9)

Síndrome de West

El síndrome de West fue un factor predictor de un **mayor** riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.

Cinco de los 17 pacientes diagnosticados de síndrome de West (29%) desarrollaron epilepsia refractaria, en comparación con 25 de los 326 (8%) con otros síndromes epilépticos.

El riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo calculado mediante curvas de Kaplan-Meier en los pacientes con síndrome de West en comparación con otros síndromes epilépticos se muestra en la **figura 14**.

La asociación fue estadísticamente significativa en el análisis univariante (RR: 4.2, IC 95%: 1.6-11, $p= 0.003$).

Tabla XXXII.

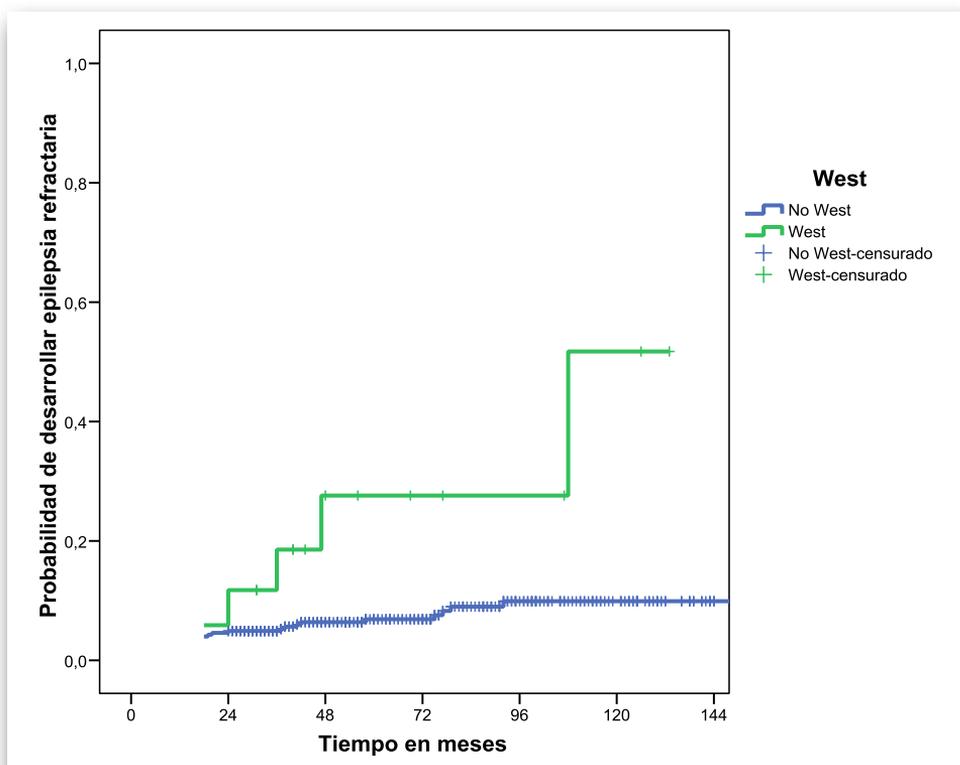


Figura 14

***Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.
 Pacientes con síndrome de West en comparación
 con pacientes con otros síndromes epilépticos.
 Curvas de Kaplan-Meier.***

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

	Síndrome de West		No Síndrome de West	
	n en riesgo	% (IC 95%)	n en riesgo	% (IC 95%)
2 años	15	12 (4-20)	310	5 (4-6)
4 años	7	19 (9-28)	225	6 (5-8)
6 años	5	19 (9-28)	153	7 (5-8)
8 años	4	19 (9-28)	87	10 (8-12)
10 años	2	52 (30-73)	44	10 (8-12)

Número de crisis en los primeros seis meses tras el diagnóstico.

El número de CE en los primeros 6 meses tras el diagnóstico fue un factor predictor de un **mayor** riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.

Cinco de 186 pacientes (3%) que no tuvieron crisis durante los primeros 6 meses tras el diagnóstico desarrollaron epilepsia refractaria en comparación con 2 de 41 (5%) que tuvieron 1 crisis y 23 de 116 (20%) que tuvieron más de una crisis. Por tanto, el riesgo fue apreciablemente mayor en los pacientes con más de una CE en los 6 primeros meses tras el diagnóstico.

Agrupando los pacientes que tuvieron una o ninguna CE en los 6 primeros meses, 7 de 227 pacientes (3%) con una o ninguna CE desarrollaron epilepsia refractaria en comparación con 23 de 116 (20%) con más de una CE.

El riesgo de desarrollar epilepsia refractaria calculado mediante curvas de Kaplan-Meier en los pacientes con más de una CE en los primeros 6 meses en comparación con aquellos que tuvieron una o ninguna se muestra en la **figura 15**.

La asociación fue estadísticamente significativa en el análisis univariante (RR: 7.2, IC 95%: 3.1-17, $p= 0.000$).

Tabla XXXII.

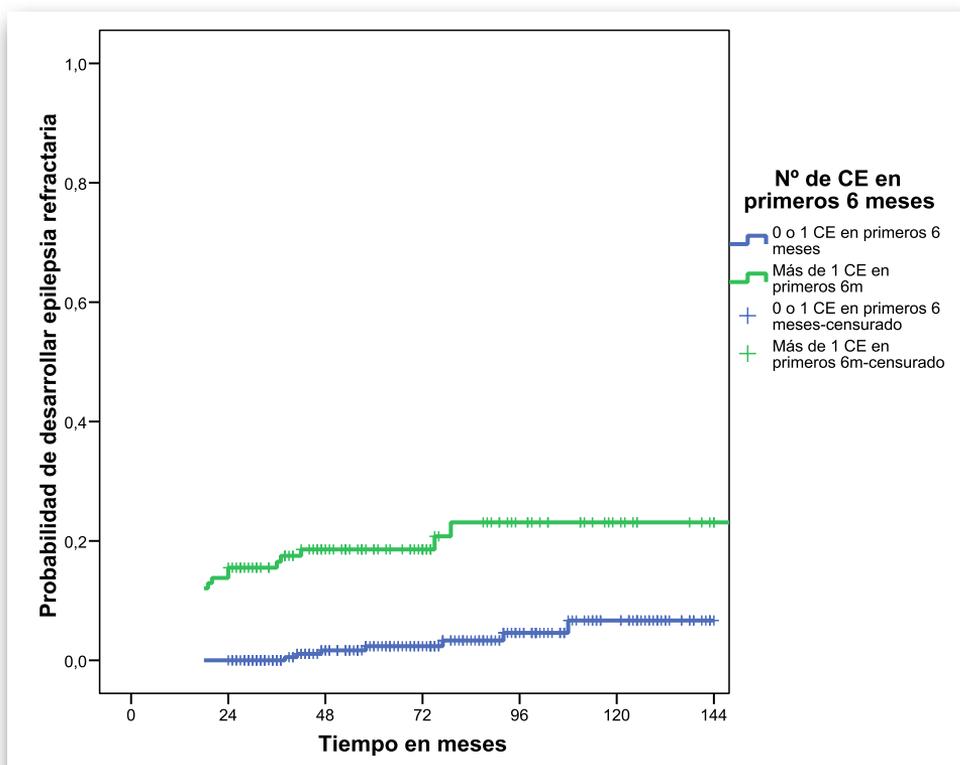


Figura 15

***Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.
Pacientes con 0-1 crisis en comparación con > 1
crisis en los primeros 6 meses tras el diagnóstico.
Curvas de Kaplan-Meier.***

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

RIESGO DE DESARROLLAR EPILEPSIA REFRACTARIA				
	>1CE en primeros 6m		0-1CE en primeros 6m	
	n en riesgo	% (IC 95%)	n en riesgo	% (IC 95%)
2 años	98	15 (12-20)	186	0.5 (0-1)
4 años	72	19 (15-22)	165	2 (1-3)
6 años	45	19 (15-22)	112	2 (1-3)
8 años	29	23 (20-28)	66	5 (3-7)
10 años	12	23 (19-28)	34	7 (4-9)

Más de 5 crisis antes de la primera consulta

El número de CE antes de la primera consulta fue un factor predictor del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.

En la **tabla XXXIII** se muestra la proporción de pacientes refractarios en relación al número de CE antes del inicio del tratamiento.

Número de CE	1	2	3	4	5	>5
Numero de pacientes	36	103	50	17	13	124
Número de refractarios	3	5	1	0	0	21
Porcentaje	8%	5%	2%	0%	0%	17%

Tabla XXXIII

Proporción de pacientes refractarios en función del número de CE antes del inicio del tratamiento.

Como se puede observar, no se aprecia una relación lineal entre el número de CE y la probabilidad de refractariedad, pero los pacientes con más de 5 crisis presentan claramente un **mayor** riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.

Agrupando los pacientes con 5 o menos crisis antes de la primera consulta, de los 124 pacientes que presentaron más de 5 crisis antes de la primera consulta, 21 (17%) desarrollaron epilepsia refractaria, mientras que entre los 219 que tuvieron 5 o menos crisis sólo 9 (4%) cumplieron criterios de refractariedad.

El riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo, calculado mediante curvas de Kaplan-Meier en los pacientes con más de 5 crisis antes de la primera consulta en

comparación con aquellos con 5 o menos crisis antes de la primera consulta se muestra en la **figura 16**.

La asociación fue significativa en el análisis univariante (RR: 4.4, IC 95%: 2.0, 9.6, p= 0.000). **Tabla XXXII**.

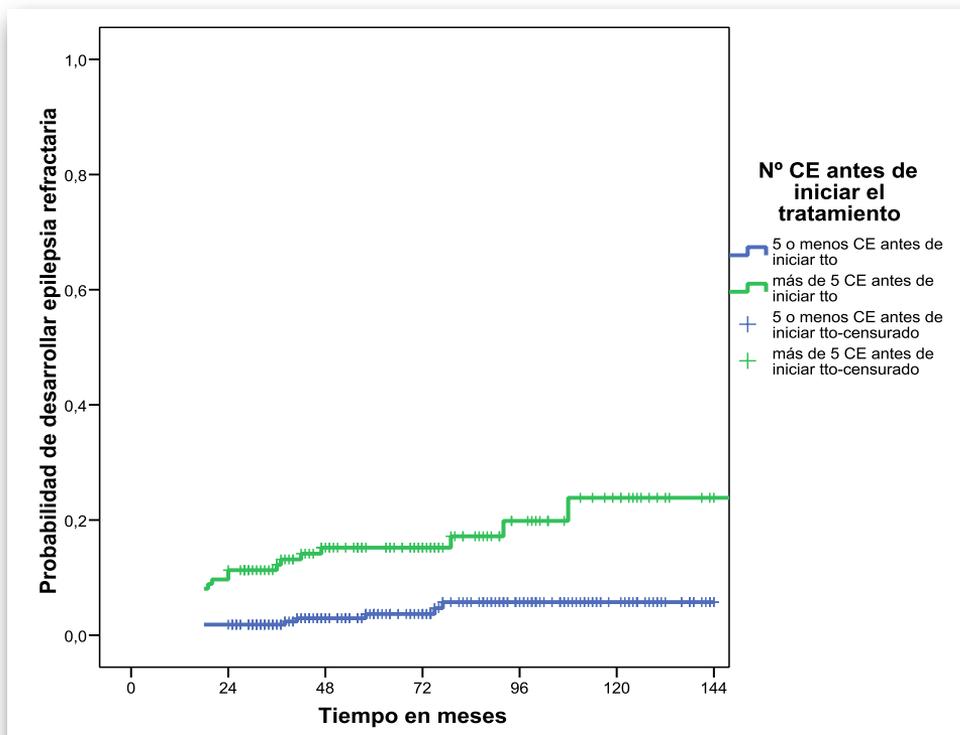


Figura 16

Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria. Pacientes con 0-5 crisis en comparación con pacientes con más de 5 crisis en los primeros 6 meses tras el diagnóstico. Curvas de Kaplan-Meier.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

RIESGO DE DESARROLLAR EPILEPSIA REFRACTARIA				
	> 5 CE antes de iniciar tratamiento		≤ 5 CE antes de iniciar tratamiento	
	n en riesgo	% (IC 95%)	n en riesgo	% (IC 95%)
2 años	110	11 (8-14)	214	2 (1-3)
4 años	82	14 (11-17)	154	3 (2-4)
6 años	52	14 (11-17)	105	4 (2-5)
8 años	30	20 (15-24)	63	6 (4-8)
10 años	15	24 (18-30)	31	6 (4-8)

3.4.2.2.- Análisis multivariante

En el análisis multivariante realizado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox, utilizando la totalidad de las variables incluidas en el análisis univariante (**Tabla XXXIV**) la **etiología idiopática** permaneció como un predictor significativo de un menor riesgo de desarrollar epilepsia refractaria y **más de una recurrencia durante los primeros 6 meses** después del diagnóstico permaneció como un predictor significativo de un mayor riesgo. La **edad** al comienzo de la epilepsia fue casi significativa.

Con estos tres factores se construyó un modelo para la predicción de la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria.

En la **tabla XXXV** se muestra el riesgo observado de desarrollar epilepsia refractaria en pacientes con varias combinaciones de los tres factores predictores más potentes detectados en el análisis multivariante.

	n	RR	IC 95%	p
Sexo femenino	152	2.1	0.9-4.6	0.070
Edad <1 año al inicio	68	2.6	1.0-6.9	0.051
Etiología idiopática	146	0.2	0.0-0.8	0.030
Etiología sintomática remota	111	1.0	0.2-7.2	0.967
RPM/RM	87	1.9	0.4-9.4	0.412
Déficit motor	25	0.4	0.1-1.5	0.172
Neuroimagen anormal	76	1.3	0.4-4.0	0.693
EEG anormal	216	0.7	0.3-1.9	0.507
Varios tipos de CE	69	2.3	0.9-5.6	0.073
Sd. West	17	0.9	0.3-3.3	0.932
>1CE en los primeros 6 meses desde el diagnóstico	116	4.8	1.8-13.0	0.002
1ª CE como estado epiléptico	6	0.0	-	0.982
1ª CE múltiple	129	1.2	0.5-3.0	0.751
>5 CE antes de la primera consulta	124	2.4	0.8-7.0	0.113
Historia familiar de epilepsia	29	0.2	0.0-2.2	0.208
Antecedentes de convulsiones neonatales	8	0.8	0.2-3.7	0.750
Antecedentes de crisis febriles	40	1.4	0.3-6.0	0.643

Tabla XXXIV

***Predictores de epilepsia refractaria. Análisis multivariante.
Modelo de riesgos proporcionales de Cox.***

RR: razón de riesgo. 95% IC: Intervalo de confianza al 95%

RIESGO DE DESARROLLAR EPILEPSIA REFRACTARIA % (IC 95%)				
	n	2 años	6 años	10 años
ETIOLOGÍA IDIOPÁTICA	146	1% (0-2)	2% (0-2)	2% (0-2)
ETIOLOGÍA NO IDIOPÁTICA				
Edad <1 año al inicio				
>1CE en los 1^{os} 6 meses	29	28% (12-44)	38% (20-56)	49% (25-73)
0- 1CE en los 1^{os} 6 meses	25	0%	9% (0-12)	27% (3-51)
Edad >1 año al inicio				
>1CE en los 1^{os} 6 meses	38	18% (6-30)	22% (9-35)	30% (11-49)
0- 1CE en los 1^{os} 6 meses	105	0%	3% (0-7)	5% (0-11)

Tabla XXXV.

Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función de la etiología, edad al inicio de la epilepsia y número de CE durante los primeros 6 meses después del diagnóstico.

Estimaciones de Kaplan-Meier.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Capítulo V

Discusión.

El pronóstico de la epilepsia es un capítulo extenso que incluye aspectos como la mortalidad, los handicaps asociados, la calidad de vida y la probabilidad de remisión de las CE. Este trabajo se ha centrado exclusivamente en este último punto.

En los estudios sobre el pronóstico de la epilepsia son de vital importancia tanto el tipo de diseño (prospectivo o retrospectivo) como la procedencia y composición de la muestra. 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. En ambos casos, los pacientes no son en absoluto representativos de la población general.

Por esta razón, la principal limitación del presente estudio es estar basado en una muestra hospitalaria. No obstante, la metodología empleada para la selección de los pacientes ha sido diseñada con el objetivo de conseguir una muestra lo más representativa posible 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 médico de atención primaria, son atendidos en alguno de los otros dos hospitales de la provincia. En este caso, los pacientes que no evolucionan satisfactoriamente 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 sistemáticamente 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.

Por otra parte, la franja etaria de nuestra muestra, concentrada exclusivamente en la edad infantil, mejora la homogeneidad de la misma.

Las características de nuestra muestra, expuestas en el capítulo de resultados, están en concordancia con las de otros estudios epidemiológicos poblacionales realizados en el campo de la epilepsia^(24, 26, 27), lo cual sugiere que el objetivo de lograr una muestra representativa de la población general se ha conseguido en gran medida.

1.- Probabilidad de lograr el control inicial de las crisis epilépticas.

1.1.- Probabilidad global de remisión.

Antes de iniciar una exposición más detallada, es conveniente definir brevemente dos 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 posteriores.
- **Remisión terminal:** se considera que un paciente ha alcanzado una remisión terminal de x años, si ha permanecido x años libre de CE sin recurrencias posteriores hasta el final del período de estudio. O dicho de otro modo, si lleva x años libre de crisis al final del periodo de estudio.

En los estudios sobre el pronóstico inicial de la epilepsia los parámetros más utilizados para evaluar la evolución de los pacientes han sido los de **remisión inicial de uno y dos años**. Otros estudios han empleado el parámetro **remisión terminal**.

No obstante, un aspecto con frecuencia olvidado es que el comportamiento de los patrones de recurrencia y remisión de las crisis epilépticas dependen estrechamente de las políticas específicas de cada centro en relación con la supresión de la medicación. En general, la práctica en el nuestro es proponer la supresión de la medicación antiepiléptica a los padres de los pacientes libres de crisis durante dos años. Por ello hemos elegido el parámetro **control de las crisis** (consecución de un periodo de dos años sin crisis y sin recurrencias posteriores, excepto aquellas relacionadas con la supresión de la medicación), que no ha sido empleado previamente por otros autores, como principal medida de la respuesta al tratamiento de nuestros pacientes.

Nuestro estudio muestra un excelente pronóstico a corto plazo de la epilepsia. La probabilidad de alcanzar una **remisión inicial de dos años** fue del 81 y 90% a los 5 y 10 años respectivamente.

Unos pocos estudios previos ^(78, 79), y en particular dos grandes estudios poblaciones que incluían niños y adultos ^(54, 81, 83) y dos estudios de cohortes prospectivos con muestras razonablemente representativas de la población general realizados exclusivamente con pacientes en edad infantil ^(85, 86), han encontrado resultados similares a los obtenidos en nuestro trabajo, con una probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años comprendida en el rango de 82-90% a los 5-9 años. Esto refuerza, una vez más, la idea de que la metodología empleada en nuestro estudio para la selección de la cohorte ha producido una muestra razonablemente representativa de la

población general. En la **tabla I** se muestran más detalladamente los resultados de los estudios previos en comparación con los obtenidos en el nuestro.

	PROBABILIDAD DE REMISIÓN INICIAL DE 2 AÑOS							
	(%)							
	2	3	4	5	6	7	8	9
	años	años	años	años	años	años	años	años
Elwes 84 ⁽⁷⁸⁾	35	57	73	79	-	-	82	-
Collaborative group ⁽⁷⁹⁾	60	75		92	-	-	-	-
Cockerell 95, 97 ^(81, 83)	33	60	72	78	82	85	88	91
Marson 05 ⁽⁵⁴⁾	-	-	-	90	-	-	94	-
Arts 99 ⁽⁸⁴⁾	57	-	-	-	-	-	-	-
Ramos 01 ⁽⁸⁵⁾	55	77	86	96	-	-	-	-
Berg 01 ⁽⁸⁶⁾	7	50	66	73	81	84	-	-
Nuestro estudio	44	64	76	81	85	87	88	89

Tabla I
Probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años.
Comparación de nuestros resultados con los de otros estudios.

Empleando el parámetro específicamente diseñado para este estudio, la probabilidad de lograr el **control de las crisis** epilépticas fue del 70% y 86% a los 5 y 10 años respectivamente.

Como un indicador más del pronóstico global de la serie, es importante reseñar que el 60% del total de la muestra y el 82% de los pacientes "controlados" estaban sin tratamiento antiepiléptico al final del período de seguimiento. Además, un 10% de nuestros pacientes no recibieron tratamiento alguno.

1.2.- Probabilidad de respuesta a los 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). Finalmente puede ser de utilidad clínica calcular la probabilidad de responder a los subsiguientes regímenes

terapéuticos en los pacientes en que un determinado régimen fracasó por falta de eficacia.

A su vez, la probabilidad de respuesta puede medirse mediante diferentes parámetros. En nuestro estudio hemos empleado la **remisión inicial de un año**, la **remisión inicial de dos años**, la **remisión terminal de un año** y el "**control**" de las crisis.

Un estudio previo ⁽¹³⁰⁾ 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. 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.

Como ya se ha comentado previamente, la principal medida de resultados empleada en nuestro estudio ha sido el parámetro **control**, mientras que los demás parámetros han sido calculados fundamentalmente para permitir la comparación de los resultados con los de otros autores. No obstante, en nuestro estudio, la probabilidad de alcanzar el control de las crisis epilépticas fue sólo ligeramente más baja que la probabilidad de alcanzar una remisión terminal de un año. A pesar de ello consideramos que el parámetro "control de las crisis" da una noción más precisa de la eficacia del tratamiento antiepiléptico. Por ejemplo, es más ilustrativo decir que el 72% de los pacientes logra un periodo libre de crisis de dos años y

no sufre más crisis o sólo las tiene en relación con los intentos de suprimir la medicación, que decir que el 76% llevaba más de un año sin crisis al final del período de estudio (ambos resultados observados en nuestra serie).

En nuestro estudio, la probabilidad de alcanzar el control de las crisis fue del 59% con el primer régimen terapéutico, del 27% con el segundo, del 16% con el tercero y del 12% con el cuarto y siguientes (numero de pacientes controlados con un régimen terapéutico/número de pacientes tratados con dicho régimen). Desde otro punto de vista, entre los pacientes en los que fracasó el primer régimen terapéutico por falta de eficacia, el 39% se controlaron con los regímenes subsiguientes. Entre aquellos que no respondieron al segundo régimen, un 23% se controlaron finalmente y entre los que fracasó el tercer régimen, se controlaron finalmente el 12%.

El trabajo de referencia sobre este tema, ampliamente citado en textos y publicaciones en revistas, es un estudio realizado por Mohanraj et al con una cohorte hospitalaria que incluye adolescentes y adultos ⁽⁸⁷⁾. En este estudio, el 21% de los pacientes en los que el primer régimen terapéutico fracasó por falta de eficacia, finalmente lograron una remisión terminal de un año (47% en el nuestro), el 8% de los pacientes que no respondieron a un segundo régimen lograron una remisión terminal de un año (32% en nuestra serie) y el 4% de los pacientes en los que fracasó un tercer régimen entraron finalmente en remisión terminal de un año (15% en nuestra muestra). Por lo tanto, nuestro estudio muestra una probabilidad de éxito de los sucesivos regímenes terapéuticos

considerablemente mayor que la que sugiere este trabajo. Sin embargo, debe advertirse que el pronóstico global es también mejor en nuestro estudio que en el de Mohanraj et al ⁽⁸⁷⁾, en el que sólo un 59% de los pacientes logró una remisión terminal de un año comparado con el 76% en nuestra cohorte. Probablemente la razón para estas discrepancias estriba en que el estudio de Mohanraj et al se realizó en un centro de referencia para pacientes epilépticos y el nuestro con una muestra más representativa de la población general.

En cambio, nuestros resultados son más acordes con los de otro estudio poblacional, menos conocido, realizado en pacientes menores de 16 años. Aunque este trabajo no fue específicamente diseñado para investigar la respuesta a regímenes terapéuticos secuenciales, los autores informan que el 58% de los pacientes que no alcanzaron una remisión terminal de un año con el primer fármaco empleado, finalmente lo hicieron con los sucesivos regímenes terapéuticos ⁽⁸⁹⁾. En la misma línea, otro estudio realizado en niños menores de 16 años, sugiere un pronóstico más favorable ⁽⁸⁸⁾ con un 42% de pacientes que tras el fracaso del primer régimen terapéutico en el primer año, estaban sin crisis y sin tratamiento antiepiléptico al final del periodo de estudio. **Tabla II.**

	Camfield 97 (88)	Arts 04 (89)	Mohanraj 06 (87)	Nuestra serie
Fracaso del 1^{er} régimen	42%	58%	21%	47%
Fracaso del 2^o régimen			8%	32%
Fracaso del 3^{er} régimen y siguientes			4%	12%

Tabla II

Probabilidad de remisión terminal de 1 año tras fracaso de un determinado régimen terapéutico. Comparación de nuestros resultados con los de los estudios previos.

2.- Epilepsia refractaria.

Como hemos visto, 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 refractaria o intratable. A pesar de no constituir un grupo muy numeroso, la refractariedad tiene importantes implicaciones personales, sociales y económicas. Además estos pacientes afrontan un elevado riesgo de presentar toxicidad derivada de la polimedización, así como trastornos del comportamiento y el aprendizaje ⁽¹²⁰⁾.

2.1. Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.

2.1.1.- Influencia de los criterios diagnósticos sobre la estimación de la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria.

En la actualidad el término ***epilepsia refractaria*** o ***intratable*** carece de un criterio definitorio único y universal. 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 III**). 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.

En nuestro estudio se ha empleado un criterio restrictivo: promedio de al menos una crisis al mes durante 18 o más meses, sin ningún periodo libre de crisis de más de 3 meses consecutivos durante este tiempo, a pesar del empleo de más de dos fármacos utilizados a la máxima dosis tolerada. Utilizando esta definición, el 8.7% de los pacientes cumplía criterios de epilepsia refractaria. Otros estudios en niños que han empleado criterios restrictivos similares a los empleados por nosotros han encontrado

cifras que van desde el 6% al 13.8% (88, 89, 122, 137). Un estudio poblacional de corte, realizado en adultos, empleando también criterios restrictivos (138) mostró una prevalencia de epilepsia refractaria del 16%. Aplicando las diferentes definiciones de epilepsia refractaria empleadas en estos estudios a nuestra muestra hemos encontrado el mismo porcentaje de refractariedad. Así pues, las discrepancias entre los estudios parecen más relacionadas con diferencias en las características de la muestra y en la duración del seguimiento que con los criterios concretos empleados. Con definiciones más amplias (no lograr una remisión terminal de un año), la proporción de casos intratables alcanzaría en nuestra serie el 24%, en cualquier caso menor que el 41% observado en el estudio de Mohanraj y Brodie (87). Otro estudio realizado en niños con una definición amplia de refractariedad (no lograr una remisión de cinco años durante un periodo de seguimiento de al menos 10 años) encuentra una incidencia de epilepsia refractaria del 19% (92). Esta última definición no ha sido utilizada en nuestro estudio porque requiere un seguimiento más prolongado.

AUTOR	CRITERIO DE REFRACTARIEDAD	REFRACTARIEDAD
Camfield 97 (88)	1 CE al mes en el último año de seguimiento a pesar del empleo de al menos 3 FAEs	84%
Ohtsuka 00 (127)	Ausencia de cambios o aumento en la frecuencia de CE entre la primera 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.	29%
Berg 01 (122)	>1 CE/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	10 -13.8%
Arts 04 (89)	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.	6%
Berg 06 (137)	Fracaso de 2 FAEs o fracaso de 2 FAEs adecuados y ≥ 1 CE al mes durante ≥ 18 meses.	233%
Mohanraj 06 (87)	No consecución de remisión terminal de un año	408%
Sillanpää 06 (92)	No consecución de un periodo libre de CE de 5 años durante al menos 10 años de seguimiento a pesar de un tratamiento adecuado.	19%
Nuestro estudio	>1 CE/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.	87%

Tabla III

Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en los estudios prospectivos en niños en comparación con nuestro estudio.

Por otra parte, el 19% de nuestros pacientes no logró el “control” de las crisis con fármacos antiepilépticos pero tampoco cumplió criterios de refractariedad. Este es un grupo intermedio que incluye tanto pacientes con crisis ocasionales como pacientes con crisis frecuentes que no llegan a cumplir los criterios de epilepsia refractaria. Una proporción importante de estos pacientes hubieran sido etiquetados por otros autores como refractarios.

En la **tabla IV** se comparan nuestros resultados con los de otros estudios prospectivos en niños.

	Nuestra serie		Sillanpää 93 (124)		Berg 96 (125)		Caseta 99 (126)		Ko 99 (120)		Ohtsala 00 (127)		Berg 01 (122)		Chawla 02 (121)		Kwong 03 (128)		Oskoui 05 (129)		Sillanpää 06 (92)	
	U	M	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	
Retraso mental	+	-	+	-	x	x	+	-	+	-	x	x	x	x	+	+	+	+	x	+	+	x
Tr. Motor	-	-	+	-	x	x	+	-	+	-	x	x	x	x	x	x	+	+	x	x	x	x
Neuroimagen	+	-	x	x	x	x	-	-	+	-	x	x	+	-	x	x	+	-	x	x	x	x
C. neonatales	-	-	x	x	+	-	x	x	-	-	+	x	+	-	+	-	+	-	x	x	x	x
C. febriles	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	+	+	x	-	x	x
Edad	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	x	+	+	+	+	+	-	x	-	x	x
Espasmos	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	x	x	x	x	+	+	+	-	x	x	x	x
Otros tipo de CE	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	x	x	+	-	-	-	x	-	x	+	x	x
Estado epiléptico	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	x	+	+	-	-	+	-	x	x	x	x
Frecuencia de CE antes de iniciar tratamiento	x	x	-	-	x	x	+	+	+	-	x	x	+	+	+	+	+	+	x	-	x	x
Nº de CE antes de iniciar tratamiento	+	-	-	-	x	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	x
EEG	-	-	x	x	x	x	-	-	+	+	-	x	+	+	x	x	+	-	x	-	x	x
Síndrome epiléptico	+	x	x	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	x	x

Tabla IV

Factores predictores de refractariedad.

+ Factor significativo, - factor no significativo, x factor no estudiado.

RM: retraso mental, APP: amenaza de parto prematuro.

2.1.2.- Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo.

En nuestro estudio, empleando un criterio estricto, la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria fue del 5%, 7%, 8%, 11% y 12% a los 2, 4, 6, 8 y 10 años respectivamente.

Estos resultados pueden compararse con los de otros cuatro estudios prospectivos en niños que han empleado también "criterios restrictivos" para el diagnóstico de epilepsia refractaria. Tan sólo en dos de ellos, realizados por el mismo grupo ^(122, 137) se calcularon las curvas de Kaplan-Meier para el riesgo de desarrollar epilepsia refractaria, si bien únicamente se aportan los gráficos y no las cifras concretas en cada intervalo de tiempo.

En el primero de estos estudios, con una muestra de 417 pacientes, el riesgo de desarrollar epilepsia refractaria fue del 8,4% tras un seguimiento medio de 8 años ⁽⁸⁸⁾.

En el segundo estudio, una serie de 453 niños menores de 15 años, el riesgo fue del 6% a los 5 años ⁽⁸⁹⁾.

En los otros dos estudios, realizados por el mismo grupo con una muestra de 613 pacientes menores de 16 años, el riesgo fue del 10% tras un seguimiento medio de 5 años ⁽¹²²⁾ y del 13,8% tras un seguimiento medio de 9,7 años.

Los resultados de todos estos estudios son bastante similares a los encontrados en el nuestro.

2.2.- Evolución temporal de la epilepsia refractaria.

Frecuentemente se asume que si una epilepsia va a convertirse en refractaria, mostrará signos de intratabilidad desde su inicio. Sin embargo, existen estudios que sugieren lo contrario. Por ejemplo, hasta un cuarto de los pacientes refractarios de un estudio realizado en adultos con epilepsia del lóbulo temporal habían estado libres de crisis durante al menos un año durante el curso de su enfermedad⁽¹³⁹⁾. Por esta razón hemos creído interesante estudiar este aspecto en nuestra muestra.

En nuestro estudio hemos observado que, si definimos epilepsia refractaria como el fracaso de más de dos fármacos antiepilépticos con un promedio de más de una crisis al mes durante al menos 18 meses, sin un periodo libre de crisis mayor de 3 meses durante este intervalo^(122, 137), 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.

En nuestra serie, el riesgo de haber desarrollado una epilepsia refractaria se incrementó a lo largo del tiempo desde 5.2% a los 2 años hasta el 12.1% a los 10 años. El 40% de los

pacientes refractarios cumplieron los criterios de refractariedad más de tres años después del diagnóstico.

Por otro lado, en el 13% de los casos, la intratabilidad se desarrolló tras un periodo de remisión de al menos dos años y el 6.6% de los pacientes que cumplieron criterios de intratabilidad lograron más tarde un periodo libre de crisis de al menos dos años.

En otro estudio que empleó el mismo criterio de refractariedad utilizado por nosotros como criterio principal ⁽¹³⁷⁾ se observaron los mismos hallazgos. Sin embargo, las cifras de remisión previa o posterior parecen diferir significativamente. En este estudio los criterios de epilepsia refractaria se cumplieron más de tres años después del diagnóstico en el 32% de los casos. Hasta un 65% de los pacientes refractarios de este estudio habían alcanzado previamente un periodo de remisión de al menos un año y el 13% de los pacientes que cumplieron criterios de intratabilidad estaba en remisión la última vez que se contactó con ellos.

2.3.- Factores predictores del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.

Poco se conoce sobre los factores que pueden predecir la evolución a la refractariedad en el estadio inicial de la epilepsia. Sin embargo, la identificación precoz de los pacientes potencialmente refractarios podría ser útil para aconsejar a los

propios pacientes o a sus familiares en relación con la planificación del tratamiento, tanto en la utilización de fármacos de última generación, como en la consideración de tratamientos alternativos. Por otra parte, el conocimiento de los factores asociados a intratabilidad podría arrojar luz sobre las causas y mecanismos causales subyacentes en la epilepsia refractaria.

Se han publicado varios estudios de tipo casos-contróles que han investigado los factores predictores de epilepsia refractaria en niños. Siete han empleado definiciones restrictivas de epilepsia refractaria, similares a la utilizada en nuestro estudio ^(120-122, 125, 126, 128, 129) mientras que otros dos incluían casos menos graves ^(124, 127). No obstante, este tipo de estudios no permite una estimación del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en los pacientes con un factor de riesgo determinado.

Tan sólo hay disponibles tres estudios de cohortes prospectivos específicamente diseñados con el propósito de estudiar los factores pronósticos de epilepsia refractaria ^(122, 124, 129). Sin embargo, uno de ellos no incluye niños menores de dos años ⁽¹²⁹⁾ (como se discute posteriormente, un grupo particularmente en riesgo de desarrollar epilepsia refractaria) y otro empleó criterios amplios para definir la epilepsia refractaria.

Por todo ello, creemos que había necesidad de un estudio poblacional de cohortes prospectivo en niños.

En nuestro estudio nos hemos centrado en los predictores precoces de epilepsia refractaria, estudiando el valor pronóstico de aquellos factores presentes en los seis primeros meses tras el diagnóstico de epilepsia. En varios de los estudios previos no siempre queda claro en qué momento se evaluó la presencia o ausencia de los factores pronósticos investigados.

2.3.1 Diagnóstico sindrómico.

En relación con el valor predictivo del diagnóstico sindrómico, en nuestro estudio, el riesgo de desarrollar epilepsia refractaria fue elevado en el síndrome de West y en las epilepsias generalizadas sintomáticas y parciales sintomáticas, bajo en las epilepsias parciales idiopáticas y generalizadas idiopáticas e intermedio en las epilepsias parciales criptogénicas y en las epilepsias sin crisis inequívocamente clasificables como parciales o generalizadas (tabla XXXI del capítulo de resultados). Un estudio previo encontró hallazgos similares⁽¹²²⁾.

Aunque algunos intervalos de confianza son amplios, hemos logrado varias estimaciones con relevancia clínica: el riesgo de epilepsia refractaria a los 6 años fue del 1% en epilepsias parciales idiopáticas (IC 95% 0-3), 2% en epilepsias generalizadas idiopáticas (IC 95% 0-5) y 9% en epilepsias parciales criptogénicas (IC 95% 0-18).

En lo que se refiere específicamente al síndrome de West o espasmos infantiles, cinco de seis estudios previos^{(121, 124, 125,}

¹²⁸⁾ han encontrado un mayor riesgo de epilepsia refractaria en el análisis univariante pero únicamente en dos la asociación se mantuvo en el análisis multivariante ^(121, 125). De forma similar, en nuestro estudio la asociación fue significativa en el análisis univariante pero no en el multivariante.

2.3.2. Otros factores pronósticos.

Aunque el diagnóstico sindrómico ha resultado ser un buen predictor de la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria, lo cierto es que en la práctica clínica no es posible en muchas ocasiones establecer un diagnóstico sindrómico concreto. Por esta razón es de utilidad estudiar el valor predictivo de otros posibles factores pronósticos.

En nuestro estudio, en el análisis univariante, una "edad al comienzo de la epilepsia menor de 1 año", una "etiología sintomática remota", la presencia de "retraso psicomotor global/ retraso mental", una "neuroimagen anormal", una "primera crisis múltiple", el "síndrome de West", "más de una recurrencia durante los primeros 6 meses tras el diagnóstico" y "más de cinco crisis antes del diagnóstico" fueron predictores estadísticamente significativos de un mayor riesgo de desarrollar epilepsia refractaria. Por el contrario, una "etiología idiopática" fue un predictor significativo de un menor riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.

En el análisis multivariante, introduciendo el conjunto completo de variables, la "etiología idiopática" permaneció

como un predictor significativo de un menor riesgo de desarrollar epilepsia refractaria y “más de una recurrencia durante los primeros 6 meses tras el diagnóstico” se mantuvo como un predictor significativo de un mayor riesgo. La “edad menor de 1 año al comienzo de la epilepsia fue casi significativo”.

A continuación discutiremos más detalladamente estos hallazgos en comparación con los encontrados en los estudios previos.

Principales factores pronósticos de refractariedad.

En los estudios previos, los dos factores más consistentemente asociados con el riesgo de epilepsia refractaria han sido la **etiología** y la **edad al inicio de la epilepsia**.

En casi todos los estudios disponibles, la **etiología** fue un fuerte factor pronóstico^(120-122, 124-129). Todos menos uno, que no incluía niños menores de dos años⁽¹²⁹⁾, han encontrado un mayor riesgo de epilepsia refractaria en niños con epilepsia sintomática remota. Siete de siete estudios^(92, 120, 121, 124, 126, 129) han encontrado un mayor riesgo en los pacientes con retraso mental, cuatro de cuatro en los pacientes con déficit motor y tres de tres^(120, 122, 128) en los niños con neuroimagen anormal. En nuestro análisis univariante, la etiología sintomática remota, el retraso global del desarrollo/retraso mental y una neuroimagen anormal, incrementaron significativamente el riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.

La presencia de déficit motor mostró una tendencia no significativa hacia un mayor riesgo. Por el contrario, la etiología idiopática fue un predictor significativo de un menor riesgo de refractariedad. Sin embargo, en el análisis multivariante, la etiología idiopática fue el único predictor independiente de epilepsia refractaria de entre aquellos relacionados con la etiología. El riesgo de desarrollar epilepsia refractaria a los 6 años fue del 2% en las epilepsias idiopáticas (IC 95% 0-2), comparado con el 13% en las epilepsias no idiopáticas (IC 95% 9-18).

El segundo factor fuertemente correlacionado en la literatura con el riesgo de desarrollar refractariedad es la **edad de inicio** de la epilepsia. Todos menos dos de los estudios previamente mencionados ^(124, 129) han encontrado un mayor riesgo de epilepsia refractaria en niños pequeños, particularmente en aquellos menores de 1 año. En uno de estos dos estudios sólo se incluyeron pacientes mayores de dos años ⁽¹²⁹⁾. La asociación permaneció en el análisis multivariante en la mayoría de los estudios ^(120-122, 125, 126). Nosotros hemos encontrado un riesgo elevado de epilepsia refractaria en niños menores de 3 años, bajo en niños entre 3 y 11 años e intermedio en aquellos mayores de 11 años, aunque el número en la última categoría era pequeño. Un estudio de cohortes prospectivo previo encontró hallazgos similares. Además, en nuestro estudio, la edad menor de un año al inicio de la epilepsia mostró una asociación significativa con un mayor riesgo de epilepsia refractaria en el análisis univariante y una tendencia casi significativa hacia un mayor riesgo en el análisis multivariante. El riesgo de epilepsia refractaria a los 6 años fue

del 20% en niños menores de un año (IC 95% 10-30) comparado con un 5% en los mayores de un año (IC 95% 2-8).

Tres trabajos han estudiado el valor pronóstico de la **recurrencia de las crisis tras iniciar el tratamiento antiepiléptico** ^(124, 128, 129). Todos han encontrado un mayor riesgo de epilepsia refractaria en pacientes con recurrencias después del inicio del tratamiento, aunque las variables medidas fueron diferentes: una "alta frecuencia inicial de crisis" ⁽¹²⁴⁾ , tres o más crisis en los primeros 6 meses de tratamiento ⁽¹²⁸⁾ y recurrencia de las crisis en un intervalo de 6 a 12 meses después de iniciar el tratamiento ⁽¹²⁹⁾. En el presente estudio, el riesgo de desarrollar epilepsia refractaria fue del 19% (IC 95% 12-26) a los 6 años en niños con más de una recurrencia en los primeros 6 meses tras el diagnóstico comparado el 2% (IC 95% 0-4) en aquellos con una o ninguna recurrencia. Esta asociación fue significativa tanto en el análisis univariante como en el multivariante.

Otros factores pronósticos de refractariedad.

El valor de otros potenciales factores predictores está menos sólidamente establecido.

Un **elevado número de crisis antes de iniciar el tratamiento** ha sido identificado como factor predictor de refractariedad por algunos autores ^(122, 126, 128). Otros, sin embargo, no encuentran esta misma asociación ^(124, 129). En ninguno de estos estudios la asociación fue significativa en el

análisis multivariante. En nuestro estudio, este factor fue igualmente significativo tan sólo en el análisis univariante, aunque había una clara tendencia hacia la significación estadística en el análisis multivariante.

Una proporción significativa de los estudios disponibles ha observado un mayor riesgo de epilepsia refractaria en pacientes con **crisis neonatales previas** (121, 122, 125, 127, 128) que sólo se constató en el análisis univariante. Del mismo modo, en nuestra cohorte, observamos una clara, aunque no significativa, tendencia hacia un mayor riesgo de epilepsia refractaria en esta situación y sólo en el análisis univariante.

Una historia de **estado epiléptico previo** también se ha asociado con un peor pronóstico en siete de los estudios previos (120, 122, 124-128), aunque sólo en tres de ellos se mantuvo la asociación en el análisis multivariante. Este hecho no se observó en nuestra muestra. Además las diferencias de criterio entre los estudios en relación al momento de presentación del estado epiléptico no permiten hacer comparaciones directas a este respecto.

En nuestro estudio, una **primera crisis múltiple** se asocia, exclusivamente en el análisis univariante, con un mayor riesgo de epilepsia refractaria. Tan sólo uno de los estudios previos ha investigado esta cuestión, con resultados similares (122).

Los hallazgos sobre el valor predictivo del **EEG** son discordantes. Para algunos autores existe relación entre un EEG

anormal y una mayor probabilidad de desarrollar refractariedad (120, 122, 128) mientras que otros no apoyan esta afirmación (126, 127). Tampoco existe consenso sobre el tipo de anomalía con valor pronóstico. Nuestro estudio no ha encontrado relación entre un EEG anormal durante los 6 primeros meses tras el diagnóstico y el riesgo de epilepsia refractaria.

No hemos encontrado valor predictivo alguno para la presencia de **crisis febriles previas**. Tan sólo uno de los diez estudios previos ha encontrado una relación significativa entre este factor y el riesgo de refractariedad, tanto en el análisis univariante como en el multivariante (128).

En resumen, teniendo en cuenta nuestro estudio y los estudios previos, podemos decir que el diagnóstico sindrómico y unos pocos factores pronósticos (edad, etiología y recurrencia de las crisis en los primeros 6 meses tras el diagnóstico) son de utilidad para la predicción precoz de la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria en niños. Ambos abordajes son complementarios. La mayoría de los síndromes específicos encontrados en la práctica diaria son idiopáticos y tienen un excelente pronóstico. Buena parte del resto de los pacientes quedan clasificados en categorías inespecíficas pero es posible refinar su pronóstico utilizando otros factores pronósticos adicionales.

2.3.3. Modelo para la predicción de epilepsia refractaria.

En nuestro estudio, con las tres variables más significativas (etiología, recurrencia de las crisis durante los primeros 6 meses y edad de comienzo de la epilepsia) fue posible construir un modelo para la predicción de la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria (tabla XXXV del capítulo de resultados). En este modelo se observa que el riesgo de desarrollar epilepsia refractaria es muy bajo (2% a los 6 años) en los pacientes con epilepsias idiopáticas (parciales o generalizadas). Para los niños con epilepsias no idiopáticas, el riesgo es elevado en los menores de 1 año con más de una crisis en los primeros 6 meses tras el diagnóstico (38%) y en los mayores de 1 año con más de una crisis en los primeros 6 meses tras el diagnóstico (22%) y muy bajo en el numeroso grupo de pacientes mayores de 1 año que tienen una o ninguna crisis en los primeros 6 meses (3%).

2.3.4. Comparación de los factores pronósticos de epilepsia refractaria con los factores pronósticos "generales".

Los estudios de remisión de la epilepsia y de recurrencia tras la supresión de la medicación han encontrado una serie de factores pronósticos que podríamos denominar "generales". Para finalizar este trabajo nos ha parecido interesante comparar los factores pronósticos encontrados en los estudios sobre epilepsia refractaria, incluido el nuestro, con dichos factores pronósticos "generales".

Aunque los datos sobre el valor pronóstico del **diagnóstico sindrómico** son escasos, un estudio realizado con una muestra de 613 niños con epilepsia de reciente diagnóstico ⁽¹²²⁾ mostró claras diferencias entre los síndromes en cuanto a la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años y la probabilidad de recurrencia posterior, espontánea o tras la supresión del tratamiento (ver tabla VIII en introducción).

Todos los estudios de remisión de la epilepsia han encontrado un peor pronóstico en los pacientes con **etiología sintomática**, en particular en aquellos con déficits neurológicos presentes al nacimiento (principalmente retraso mental y trastorno motor), que son los que predominan en la edad infantil ^(80, 81, 83-86, 90, 91, 112-115). Del mismo modo, en los estudios de supresión de la medicación realizados en niños ^(69, 75, 94, 95, 97-104, 116-118) el factor más constantemente asociado con un aumento del riesgo de recurrencia es una etiología sintomática remota.

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 tratamiento ^(80, 83, 84, 119). Además, el pronóstico es tanto peor cuanto mayor es el número de crisis ^(80, 84, 89, 119). En el estudio de supresión de la medicación del Medical Research Council, realizado con niños y adultos, la recurrencia de las CE tras el inicio del tratamiento fue un predictor significativo de un mayor riesgo de recurrencia ^(72, 74).

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 ^(69, 72, 74, 93). 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 ^(90, 114) pero otros no ⁽⁸³⁾. Dentro de la edad pediátrica, tres 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) ^(81, 89, 122).

Otros factores que se han asociado de modo más inconstante con el pronóstico de la epilepsia en estudios de remisión son el sexo ⁽⁸⁹⁾, el número de crisis antes del inicio del tratamiento ^(79, 80, 84, 119), la presencia de anomalías en el EEG ^(80, 81, 84, 89, 114, 122) (si bien el momento de realización del EEG y el tipo de alteraciones con valor pronóstico son variables), los antecedentes de convulsiones febriles ^(80, 89), los antecedentes de crisis epilépticas en familiares de primer grado⁽¹²²⁾ y los antecedentes de convulsiones neonatales ⁽⁸⁰⁾. En cuanto a la influencia del tipo de crisis epiléptica, los resultados son discordantes ^(83, 84, 90, 114, 119, 122).

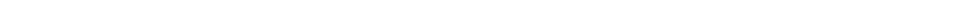
Algunos de estos factores se han implicado también como predictores de epilepsia refractaria, pero también de modo más inconstante.

Así pues, el diagnóstico sindrómico, la etiología y la recurrencia de las crisis epilépticas en los 6 primeros meses de tratamiento son importantes factores pronósticos de la epilepsia, tanto en lo que se refiere a la probabilidad de remisión o recurrencia tras la supresión del tratamiento, como en relación a la predicción de epilepsia refractaria. En cambio, la edad y en particular la edad menor de 1 año parece ser más relevante para la predicción de la epilepsia refractaria que para la de la probabilidad de remisión.



Capítulo VI:

Conclusiones.



Probabilidad de lograr el control inicial de las crisis epilépticas.

Probabilidad global de remisión inicial de la epilepsia.

1. Nuestro estudio muestra un excelente pronóstico a corto-medio plazo de la epilepsia infantil. La probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años fue del 81 y 90% a los 5 y 10 años respectivamente.

2. La respuesta al tratamiento antiepiléptico, valorada mediante el parámetro control de las crisis epilépticas, no empleado previamente en otros estudios y que hemos definido como la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años sin recurrencias posteriores, salvo las relacionadas con intentos de supresión de la medicación, es también excelente. El 70% de nuestros pacientes habían alcanzado el control de las crisis epilépticas a los 5 años y el 86% a los 10 años.

3. Tras un seguimiento medio de 6 años, el 60% del total de la muestra y el 82% de los pacientes "controlados" estaban sin tratamiento antiepiléptico al final del período de estudio. Un 10% de los pacientes no precisaron tratamiento alguno.

Probabilidad de respuesta a los sucesivos regímenes terapéuticos.

4. Tras el fracaso de un primer e incluso un segundo fármaco antiepiléptico, todavía una proporción significativa de pacientes pueden ser controlados. En nuestro estudio, la probabilidad de alcanzar el control de las crisis fue del 59% con el primer régimen terapéutico, del 27% con el segundo, del 16% con el tercero y del 12% con el cuarto y siguientes. Desde otro punto de vista, entre los pacientes en los que fracasó el primer régimen terapéutico por falta de eficacia, el 39% se controlaron con los regímenes subsiguientes. Entre aquellos que no respondieron al segundo régimen, un 23% se controlaron finalmente y entre los que fracasó el tercer régimen, se controlaron finalmente el 12%. Estos resultados son considerablemente mejores que los que muestra el estudio de referencia sobre el tema.

Epilepsia refractaria.

Influencia de los diferentes criterios diagnósticos sobre la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria.

5. Es evidente que el empleo de criterios amplios para definir la epilepsia refractaria aumenta la incidencia observada. Sin embargo las diversas incidencias informadas en los estudios

que han utilizado criterios más restrictivos no pueden atribuirse a las diferencias entre los criterios empleados, sino probablemente a las distintas características de las muestras y duración del seguimiento.

Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función del tiempo.

6. En nuestro estudio, empleando un criterio restrictivo, la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria fue del 5% a los 2 años, del 8% a los 6 años y del 12% a los 10 años.

Evolución temporal de la epilepsia refractaria

7. En algunos pacientes (13% en nuestro estudio) la refractariedad se desarrolla después de un periodo inicial de remisión. Por el contrario, algunos pacientes que cumplen criterios de epilepsia refractaria entran posteriormente en remisión (7% en nuestro estudio).

Predictores del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria presentes en los 6 primeros meses tras el diagnóstico.

8. El diagnóstico sindrómico tiene un elevado valor predictivo del riesgo de desarrollar epilepsia refractaria. El riesgo es elevado en el síndrome de West y en las epilepsias

generalizadas sintomáticas y parciales sintomáticas, bajo en las epilepsias parciales idiopáticas y generalizadas idiopáticas e intermedio en las epilepsias parciales criptogénicas y en las epilepsias sin crisis inequívocamente clasificables como parciales o generalizadas.

9. En lo que respecta a otros factores pronósticos, el análisis multivariante mostró que la etiología idiopática es un factor predictor de un bajo riesgo de desarrollar epilepsia refractaria (2% en nuestro estudio) mientras que una edad menor de 1 año y la presencia de más de una recurrencia durante los 6 primeros meses tras el diagnóstico, predicen un elevado riesgo de epilepsia refractaria (20 y 19% respectivamente).

10. Un modelo constituido por estos tres factores separa grupos de pacientes con un riesgo de epilepsia refractaria tan bajos como el 2% y otros con un riesgo tan elevado como el 38%.

11. El empleo del diagnóstico sindrómico y los otros factores pronósticos encontrados en nuestro estudio para predecir el desarrollo de epilepsia refractaria son abordajes complementarios. La mayoría de los síndromes específicos encontrados en la práctica diaria son idiopáticos y tienen un excelente pronóstico. Buena parte del resto de los pacientes quedan clasificados en categorías inespecíficas pero es posible refinar su pronóstico utilizando otros factores adicionales.



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: 268-278.

3. COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.

4. COMMISSION ON EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS, INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY: Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-596.

5. BLUME-CHAIR W, O LÜDERS H, MIZRAHI E, TASSINARI C, EMBDE BOAS W, ENGEL J: Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42(9): 1212-1218.

6. ENGEL J Jr. 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: 796-803.

7. FISHER RS, VAN EMDE BOAS, 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: 470-472.

8. GASTAUT H: Diccionario de epilepsia. Ed OMS. Ginebra 1973.

9. NIETO BARRERA M, PITA CALANDRE E: Epilepsias y síndromes epilépticos en el niño. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Granada. Granada 1993.

10. RODRIGUEZ BARRIONUEVO, BAUZANO POLEY: *Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en la infancia*. Editores médicos SA. Madrid 1995.

11. HAUSER WA, KURLAND LT: The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnessota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975; 16: 1-66.

12. HAUSER WA, ANNEGERS JF, KURLAND LT: Prevalence of epilepsy i Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429-445.

13. ILAE COMMISSION REPORT OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY: The epidemiology of the epilepsies: future directions. *Epilepsia* 1997; 38: 614-618

14. SIDENVALL R, FORSGREN L, BLOMQUIST HK, HEIJBEL J: A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr* 1993; 82: 60-65.

15. BLOM S, HEIJBEL J, BERGFORS PG: Incidence of epilepsy in children. *Epilepsia* 1978; 19: 343-350.

16. 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: 657-664.

17. 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.

18. 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: 256-260.

19. CAVAZZUTI GB: Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy . *Epilepsia* 1980; 21: 57-62.
20. HAUSER WA, ANNEGERS JF, RICH SS, LEE JR-J: How many seizures are epilepsy. (Abs). *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 2): 165.
21. VIANI F, BEGHI E, ATZA G, GULOTTA MP: Classifications of epileptic syndromes: advantages and limitations for evaluation of childhood epileptic syndromes in clinical practice. *Epilepsia* 1988; 29: 440-445.
22. HAUSER WA: The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 2): S1-S6.
23. 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: 801-808.
24. HAUSER WA, ANNEGERS JF, KURLAND LT: Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnessota: 1935-1984 . *Epilepsia* 1993; 34: 453-468.
25. COWAN L: The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002; 8(3):171-81.

26. WAALER PE: Prevalence, classification and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia* 2000; 41 (7): 802-810.

27. HAUSER WA: Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 4): S6-S14.

28. COWAN LD, BODENSTEINER JB, LEVITON A, DOHERTY L: Prevalence of the epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia* 1989; 30: 94-60.

29. 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: 857-861.

30. STOKES T, SHAW EJ, JUAREZ-GARCÍA A, CAMOSSO-STEFINOVIC J, BAKER R. 2004. Clinical guidelines and evidence review for the epilepsies: diagnosis and management in adults and children in primary and secondary care. London: Royal College of General Practitioners. (Disponible en la página web del NICE)

31. SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK: Diagnosis and management of epilepsies in children and young people. March 2005. (Disponible en la página web de este organismo).

32. HITZ D, ASHWAL S, BERG A et al: Practice parameter: Evaluating a first nonfebrile seizure in children Report of the

Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2000; 55: 616-623.

33. CAVAZZUTI GB, CAPELLA L, NALIN A: Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980; 21: 43-55.

34. MARSAN CA, ZIVIN LS: Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia* 1970; 11: 361-381.

35. SALINSKY M, KANTER R, DASHEIFF RM: Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987; 28: 331-334

36. CHADWICK D: Epilepsy octet. Diagnosis of epilepsy. *Lancet* 1990; 336: 291-295.

37. GARROTE JM, RAMOS J, CARRASCO LL, ZANOTTA R, GONZALEZ A, CEA JM, BRACAMONTE T, ARREGUI A: 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.

38. 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.

39. KING MA, NEWTON MR, JACKSON GD, FITT GJ, MITCHELL LA, SILVAPULLE MJ *et al.* Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352:1007-11.

40. SCHREINER A, POHLMANN-EDEN B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clin Electroencephalogr.* 2003; 34:140-4.

41. BACHMAN DS, HODGES FJ III, FREEMAN JM: Computerized axial tomography in chronic seizure disorders of childhood. *Pediatrics* 1976; 58: 828-832.

42. LAGENSTEIN Y, STERNOWSKY HJ, ROTHER M: CT in different epilepsies with grand mal and focal seizures in 309 children: relation to clinical and electroencephalographic data. *Neuropediatrics* 1980; 11: 323-328.

43. LADURNER G, FRITSCH G, SAGER WD: Computed tomography in children with epilepsy. *Eur Neurol* 1980; 19: 180-184.

44. YANG PJ, BERGER PE, COHEN ME: Computed tomography and childhood seizure disorders. *Neurology* 1979; 29: 1084-1088.
45. BERG AT, TESTA FM, LEVY SR, SHINNAR S. Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: a community-based study. *Pediatrics* 2000; 106: 527-532.
46. SHINNAR S, O´DELL C, MITNICK R. Neuroimaging abnormalities in children with an apparent first unprovoked seizure. *Epilepsy Research* 2001; 43: 261-269.
47. COMMISSION ON NEUROIMAGING OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY: Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1997; 38: 1255-6.
48. REYNOLDS EH: Changing view of prognosis of epilepsy. Getting better all the time. *BMJ* 1990; 301: 1112-114.
49. 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: 478-483.
50. CHANDRA B. First seizure in adults: to treat or not to treat. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94:S61-S63.

51. DAS CP, SAWHNEY IMS, LAL V, PRABHAKAR S. Risk of recurrence of seizures following single unprovoked idiopathic seizure. *Neurol India* 2000; 48: 357-360.

52. CAMFIELD P, CAMFIELD C, DOOLEY J, SMITH E, GARNER B. A randomized study of carbamazepine versus no medication after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1989; 39: 851-852.

53. GILAD R, LAMPL Y, GABBAY U, ESHEL Y, SAROVA-PINHAS I. Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence. *Arch Neurol* 1996; 53: 1149-1152.

54. 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.

55. SHINNAR S, BERG AT, MOSHE SL, O´DELL C, ALEMANY M, NEWSTEIN D, KANG H, GOLDENSOHN ES, HAUSER A: The risk of recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996; 98: 216-225.

56. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 595-600.

57. RAMOS LIZANA J, CASSINELLO GARCÍA E, CARRASCO MARINA LL, VÁZQUEZ LÓPEZ M, MARTIN GONZALEZ M, MUÑOZ HOYOS A: Seizure recurrence alter a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia* 2000; 41: 1005-1013.

58. 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.

59. HAUSER WA, RICH SS, LEE JRJ, ANNEGERS JF, ANDRESON VE: Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998; 338: 429-434.

60. 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: 140-147.

61. CAMFIELD P, CAMFIELD C, SMITH EC, TIBBLES JAR: Newly treated childhood epilepsy: a prospective study of recurrences and side effect. *Neurology* 1985; 35: 722-752.

62. LEONE MA, SOLARI A, BEGHI E: Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long-term remission of epilepsy. *Neurology* 2006; 67: 2227-2229.

63. COMMITTEE ON DRUGS, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: Behavioural and cognitive effects of anticonvulsant therapy. *Pediatrics* 1985; 76: 644-647.

64. MARSON AG, APPLETON R, BAKER GA, CHADWICK DW, DOUGHTY J, EATON B, GAMBLE C, JACOBY A, SHACKLEY P, SMITH DF, TUDUR-SMITH C, VANOLI A, WILLIAMSON PR: 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.

65. MARSON AG, AL KHARUSI AM, ALWAIDH M 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: 1000-1015.

66. MARSON AG, AL KHARUSI AM, ALWAIDH M et al: The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016-1026.

67. HERRANZ: Tratamiento medicamentoso (de las epilepsias). En Fejerman. Fernández Alvarez: Neurología Pediátrica. Editorial Médica Panamericana. Madrid 1997. Pags 574-579

68. GLAUSER T, BEN-MENACHEM E, BOURGEOIS B, et al : ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47:1094-1120.

69. SHINNAR S, BERG AT, MOSHE SL, HAUSER A: Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 1994; 35: 534-545.

70. 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.

71. SHINNAR S, ZACHAROWICZ L, MOSHE SL: Comienzo y terminación del tratamiento con antiepilépticos en niños y adolescentes. *Acta Neuropediátrica* 1995; 1: 152-166.

72. MEDIACL RESEARCH COUNCIL ANTIEPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP: Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 1993; 306: 1374-1378.

73. SIRVEN JL, SPERLING M, WINGERCHUK DM: 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.

74. MEDIACL RESEARCH COUNCIL ANTIEPILEPTIC DRUG WITHDRAWAL STUDY GROUP: Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991; 337: 1175-1180.

75. 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: 1407-1410.

76. GOOWERS WR: Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms and treatment. London, J & A Churchill, 1901.

77. RODIN EA: *The prognosis of patients with epilepsy*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1968.

78. ELWES RD, JOHSON AL, SHORVON SD, REYNOLDS EH: The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Eng J Med* 1984; 311: 944-947.

79. 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.

80. 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: 861-868.

81. 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: 140-144.

82. 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.

83. COCKERELL 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.

84. 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: 726-734.

85. RAMOS LIZANA J, CASSINELLO GARCÍA E, CARRASCO MARINA LL, VÁZQUEZ LÓPEZ M, MARTIN GONZALEZ M, MUÑOZ HOYOS A: Remisión de la epilepsia tras el comienzo del tratamiento: estudio prospectivo en la infancia: *Rev Neurol* 2001; 41: 1021-1026.

86. BERG AT, SHINNAR S, LEVY SR, TESTA FM, SMITH-RAPAPORT S, BECKERMAN B, EBRAHIMI N: Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2001a; 42: 1553-1562.

87. MOHANRAJ R, BRODIE MJ: Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006; 13: 277-282.

88. 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?. *J Pediatr* 1997; 131 (6):821-4

89. ARTS WF, BROUWER OF, PETERS AC, STROINK H, PEETERS EA, SCHMITZ P, VAN DONSELAAR CA, GEERTS AT: Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004; 127: 1774-1784.

90. ANNEGERS JF, SHIRTS SB, HAUSER WA, KURLAND LT: Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979; 20: 729-737.

91. RAMOS LIZANA J, CASSINELLO GARCÍA E, VÁZQUEZ LÓPEZ M, CARRASCO MARINA LL, MUÑOZ HOYOS A, MARTÍN GONZÁLEZ A: Remisión a largo plazo de la epilepsia en la infancia: estudio prospectivo. *Rev Neurol* 2002; 34: 824-9
92. SILLANPÄÄ M, SCHMIDT D: Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective long-term population-based study. *Brain* 2006; 129: 617-624
93. BERG AT, SHINNAR S: Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994; 44: 601-608.
94. 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.
95. ARTS WF, VISSER LH, LOONEN MC, TJIAM AT, STROINK H, STUURMAN PM, POORTVLIET DC: Follow-up of 146 children with epilepsy after withdrawal of antiepileptic therapy. *Epilepsia*, 1988; 29(3):244-50.
96. 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 Apr 8;306(14):831-6

97. TODT H: The late prognosis of epilepsy in childhood: results of a prospective follow-up study. *Epilepsia* 1984;25(2): 137-44.
98. BOUMA PA, BOVENKERK AC, WESTENDORP RG, BROWER OF: the course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a metanalysis. *Neurology* 1997; 48: 430-437.
99. 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.
100. MATRICARDI M, BRINCIOTTI M, BENEDETTI P: Outcome after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30(5):582-9.
101. 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.
102. 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.

103. CAVIEDES BE, HERRANZ JL: Seizure recurrence and risk factors after withdrawal of chronic antiepileptic therapy in children. *Seizure* 1998; 7: 107-14
104. 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.
105. OLSSON I, HAHBERG G: Epidemiology of absence epilepsy. III. Clinical aspects. *Acta Ped Scand* 1991; 80: 1066-1072.
106. 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: 912-918.
107. WIRRELL EC, CAMFIELD C, CAMFIELD P, GORDON K, DOOLEY J: Prognostic significance of failure of the initial antiepileptic drug in children with absence epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 760-763.
108. PANAYIOTOPOULOS CP, OBEID T, TAHAN AR: Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994;35:285-96.
109. 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.

110. CALLEJA S, SALAS-PUIG J, RIBACOBIA R, LAHOZ CH. Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate. *Seizure* 2001;10:424-7.

111. MARTINEZ-JUAREZ IE, ALONSO NE, MEDINA MT: Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2006 May; 129: 1269-80.

112. BRORSON LO, WRANE L: Long-term prognosis in childhood epilepsy: survival and seizure prognosis. *Epilepsia* 1987; 28: 324-330.

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

114. SHAFER SQ, HAUSER WA, ANNEGERS JK, KLASS DW: EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia* 1988; 29: 590-600.

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

116. BRAATHEN G, ANDERSSON T, GYLJE H, MELANDER H, NAGLO AS, NORÉN L, PERSSON A, RANE A, SJÖRS K, THEORELL K, WIGERTZ A: 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

117. ANDERSSON T, BRAATHEN G, PERSSON A, THEORELL K: A comparison between one and 3 year of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study (II). The EEG as a predictor of outcome after withdrawal of treatment. *Epilepsia* 1997; 38: 225- 32.

118. 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.

119. MCDONALD BK, JOHNSON AL, GOODRIDGE DM, COCKERELL OC, SADER JWAS, SHORVON SD: factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000; 48: 833-841.

120. KO T, HOLMES G: EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110: 1245- 1251.

121. CHAWLA S, ANEJA S, KASHYAP R, MALLIKA V: Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatric Neurology* 2002; 27 (3): 186- 191.

122. BERG AT, SHINNAR S, LEVY SR, TESTA FM, SMITH-RAPAPORT S, BECKERMAN B: Early development of intractable epilepsy in children. *Neurology* 2001; 56:1445-1452.

123. BERG A, VICKREY B, TESTA FM, LEVY S, SHINNAR S, DI MARIO F, SMITH S: How long does it takes for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Annals of Neurology* 2006; 60: 73-79.

124. SILLANPÄÄ M: Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia* 1993; 34 (5): 930-936.

125. BERG AT, LEVY SR, NOVOTNY E, SHINNAR S: Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia* 1996; 37(1): 24-30.

126. CASETTA I, GRANIERI E, MONETTI VC, GILLI G, TOLA MR, PAOLINO E, GOVONI V, LEZZI E: Early predictors of intractability in childhood epilepsy: a community-based case-control study in Copparo, Italy. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 329-333.

127. OHTSUKA Y, YOSHINAGA H, KOBAYASHI K: Refractory childhood epilepsy and factors related to refractoriness. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl.9): 14-17.

128. KWON K, SUNG W, WONG S, KWAN T: Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatric Neurology* 2003; 29(1): 46-52.
129. OSKOUI M, MEBSTER RI, ZHANG X: Factors predictive of outcome in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 2005; 20:898-904.
130. KWAN P, BRODIE MJ: Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal Medicine* 2000; 342:314-319.
131. ALTMAN DG: Practical statistics for medical research. Chapman & Hall. London 1991.
132. MARUBINI E, VALSECCHI MG: Analysing survival data from clinical trials and observational studies. John Wiley & Sons Ltd. Chicester 1995.
133. SANCHEZ-CANTALEJO RAMÍREZ E. Test para comparar dos pruebas. En: BURGOS RODRÍGUEZ R. Metodología para la investigación. Escuela Andaluza de Salud Pública. 1996; 197-227.
134. SANCHEZ-CANTALEJO RAMÍREZ E. OCAÑA RIOLA R. PEREA-MILLA LÓPEZ E. Análisis multivariante. En: BURGOS RODRÍGUEZ R. Metodología para la investigación. Escuela Andaluza de Salud Pública. 1996; 219-258.

137. BERG AT, KELLY MM: Defining intractability: Comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006; 47: 431-436.

138. PICOT MC, BALDY-MOULINIER M, DAURES JP, DOJOLS 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: 1230-1238.

139. BERG A, LANGFIT J, SHINNAR S, et al: How long does it takes for partial epilepsy to become intractable?. *Neurology* 2003; 60: 186-190.

140. BOUMA PAD, WESTENDORP RGJ, VAN DIJK JG, PETERS ACB, BROUWER OF: The outcome of absence epilepsy: a metanalysis. *Neurology* 1996; 47: 802-808.

