

# Remisión de la epilepsia tras el comienzo del tratamiento: estudio prospectivo en la infancia

J. Ramos-Lizana<sup>a</sup>, E. Cassinello-García<sup>a</sup>, LL. Carrasco-Marina<sup>b</sup>, M. Vázquez-López<sup>b</sup>,  
M. Martín-González<sup>a</sup>, A. Muñoz-Hoyos<sup>c</sup>

## REMISSION OF EPILEPSY AFTER ONSET OF ANTIPILEPTIC TREATMENT: A PROSPECTIVE STUDY IN CHILDHOOD

**Summary.** Objective. To investigate the probability of achieving control of seizures after initiating treatment in childhood epilepsy. Patients and methods. 106 children aged under 14 years newly diagnosed of epilepsy were started on antiepileptic treatment and prospectively followed. Results. Antiepileptic drug levels were monitored and compliance was satisfactory. The Kaplan-Meier estimate of the probability of achieving a 2-year initial remission was 55%, 71%, 77%, 86% and 96% at 2, 2.5, 3, 4 and 5 years, respectively. Multivariate analysis using the Cox proportionate hazards model showed that a symptomatic etiology, an abnormal EEG and recurrence of seizures during the first six months of treatment reduced the probability of achieving a 2-year initial remission, while the presence of 'generalized tonic-clonic seizures or partial secondarily generalized seizures exclusively' and a patient age of 3-10 years increased it. Stepwise selection of the variables showed that the best model for prediction of remission was that composed of 'age 3-10 years' and recurrence during the first six months of treatment. Differences among epileptic syndromes couldn't be demonstrated. Conclusions. Most children with epilepsy achieved a remission after initiating antiepileptic treatment. Those 3-10 years old or without recurrences during the first six months have a particularly favorable outcome. [REV NEUROL 2001; 33: 1021-6]

**Key words.** Epidemiology. Epilepsy. Epileptic seizures. Prognosis. Remission.

## INTRODUCCIÓN

Dado que una parte de los pacientes epilépticos dejan con el tiempo de presentar crisis epilépticas (CE), incluso aunque se suspenda la medicación, creemos que en los estudios acerca del pronóstico de la epilepsia deberían separarse claramente dos aspectos: la probabilidad de que un paciente entre en remisión tras el comienzo del tratamiento antiepiléptico (remisión inicial) y la probabilidad de que alcance una remisión sin tratamiento. El conocimiento de la probabilidad de remisión inicial tiene interés por dos razones: primero, constituye una primera información pronóstica, y segundo, es evidente que la probabilidad de alcanzar una remisión sin tratamiento depende, a su vez, de la probabilidad de lograr el control inicial y de la probabilidad de recurrencia al suspender la medicación. Debido a la influencia del tratamiento, no debería suponerse de antemano que los factores pronósticos de la probabilidad de alcanzar una remisión inicial y de la de lograr una remisión sin tratamiento son los mismos. Sin embargo, existen pocos estudios que aborden específicamente la probabilidad de alcanzar una remisión inicial, sobre todo en lo que se refiere a los factores pronósticos en juego. La mayoría son, además, total o parcialmente retrospectivos y sólo alguno de ellos se ha dirigido específicamente al estudio de la epilepsia en la infancia, que como se sabe, presenta importantes características diferenciales con la epilepsia a edades más avanzadas [1].

El presente es un estudio prospectivo acerca de la probabili-

dad de alcanzar inicialmente una remisión tras el comienzo del tratamiento antiepiléptico en niños menores de 14 años. Como generalmente se aconseja valorar la supresión del tratamiento antiepiléptico cuando el paciente ha permanecido al menos dos años sin crisis, nos hemos centrado en el estudio de la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Selección de la muestra

El Hospital Severo Ochoa atiende a la población de la zona de Leganés y Fuenlabrada, en el sur de Madrid, y proporciona atención especializada en neurología pediátrica. La práctica habitual de los médicos generales y pediatras en el área de cobertura es la de remitir a nuestro centro a los pacientes con un posible diagnóstico de CE.

En el estudio se incluyó prospectivamente a todos los pacientes menores de 14 años que consultaron en este servicio por CE no provocadas, entre el 1 de enero de 1987 y el 1 de junio de 1994, en los cuales se decidió iniciar un tratamiento antiepiléptico. Se excluyó a los pacientes que ya estaban en tratamiento antiepileptico o que ya se habían valorado en otros centros. Se suprimió a los pacientes con CE probables o posibles, pero no claramente definidas, ya sea inicial o evolutivamente.

Este estudio forma parte de otro más amplio, cuya primera parte, referente al riesgo de recurrencia tras una primera CE, ya se ha publicado [2]. En dicho estudio se incluyó a todos los pacientes que consultaron en nuestro servicio por una o más CE no provocadas durante el período de estudio.

Todos los pacientes que durante el mencionado período presentaron dos o más CE, recibieron tratamiento. En cambio, en 18 casos, el tratamiento se inició tras la primera CE. En cinco de estos 18 casos no se produjeron recurrencias tras el inicio del tratamiento, por lo que estos pacientes no cumplen estrictamente con los criterios para el diagnóstico de epilepsia. No obstante, como éste es un estudio de observación y en la práctica resulta difícil evitar el tratamiento tras la primera CE en algunos pacientes —principalmente, estado epiléptico o deseo expreso de los padres—, estos casos se han incluido también. Se trató al resto de los pacientes tras haber presentado al menos dos CE. En total, 109 pacientes iniciaron un tratamiento antiepiléptico.

### Definiciones y criterios de clasificación

Se consideraron CE no provocadas las crisis que se producen sin un factor

Recibido: 19.04.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 05.09.01.

<sup>a</sup> Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Torrecárdenas. Almería. <sup>b</sup> Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Severo Ochoa. Leganés, Madrid. <sup>c</sup> Hospital Clínico San Cecilio. Departamento de Pediatría. Universidad de Granada. Granada, España.

Correspondencia: Dr. J. Ramos Lizana. Servicio de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Paraje de Torrecárdenas, s/n. E-04009 Almería.

© 2001, REVISTADENEUROLOGÍA

precipitante próximo conocido [3-6]. Varias CE en un intervalo de 24 horas se consideraron como una única CE (CE múltiple). Las CE se clasificaron, según su etiología, en idiopáticas, criptogénicas y sintomáticas, de acuerdo con los criterios de la ILAE (International League Against Epilepsy) [7]. El tipo de CE se ordenó según la clasificación internacional de las CE de la ILAE [8] y la clasificación de los pacientes en síndromes epilépticos [7]. Los electroencefalogramas (EEG) se clasificaron en normales o anormales; dentro de esta última categoría se incluyeron tanto las alteraciones epileptiformes (puntas-ondas focales o generalizadas) como las no epileptiformes (enlentecimiento focal o difuso). Se consideraron antecedentes familiares de CE no provocadas los presentes en familiares de primer grado. Se definió 'remisión inicial de dos años' como un período libre de CE de al menos dos años, con o sin recurrencias posteriores.

**Valoración inicial y seguimiento de los pacientes**

La valoración inicial de los pacientes, antes del comienzo del tratamiento, consistió en una historia clínica completa, exploración física y neurológica, analítica basal (hemograma, transaminasas, bilirrubina, ionograma y creatinina) y, al menos, un EEG de vigilia en todos los casos. Siempre que el EEG de vigilia fue normal se realizó también un EEG de sueño. Se realizaron una tomografía axial computarizada (TAC) o una resonancia magnética (RM) al menos en los casos 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. Recibieron tratamiento todos los pacientes con dos o más CE. La elección del antiepiléptico a emplear se dejó a juicio del neuropediatra responsable del caso. Se revisó a los pacientes unas semanas después del inicio del tratamiento. Se repitió entonces la analítica básica y se determinaron los niveles de medicación. Posteriormente, se revisó a los pacientes mediante entrevista personal a intervalos máximos de seis meses, en caso de recurrencia de las CE o siempre que se consideró clínicamente necesario. Se siguió a los pacientes durante al menos dos años. Los niveles de medicación se repitieron posteriormente en caso de recurrencia de las CE, sospecha de incumplimiento terapéutico, siempre que se consideró clínicamente indicado y, en todos los casos, al menos una vez al año.

El intervalo terapéutico se definió entre 10 y 40 mg/mL para el fenobarbital, entre 4 y 10 mg/mL para la carbamacepina, y entre 50 y 100 mg/mL para el ácido valproico. Todos los tratamientos se mantuvieron hasta que el paciente permaneció un mínimo de dos años sin CE. En cada paciente se analizaron las siguientes variables, con los datos disponibles a los seis meses del inicio del tratamiento: etiología de las CE, edad en el momento de la primera CE, algún EEG anormal, todas las CE en sueño (frente a alguna CE en vigilia), tipo de CE, antecedentes personales de convulsiones febriles o neonatales, antecedentes familiares de CE no provocadas, número de CE antes del inicio del tratamiento, síndrome epiléptico y recurrencia de la CE en los seis primeros meses de tratamiento. En los pacientes con ausencias, crisis mioclónicas o atónicas sólo se consideraron recurrencias las producidas después del primer mes de tratamiento, con objeto de dar tiempo al ajuste inicial de la dosis del fármaco antiepiléptico.

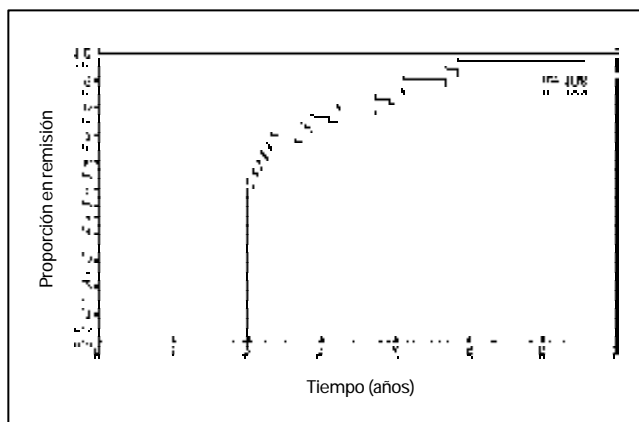
**Análisis**

La probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años tras el comienzo del tratamiento se calculó mediante curvas de Kaplan-Meier. Los pacientes entraron en el estudio en la fecha de inicio del tratamiento. El suceso bajo estudio fue el logro de un período de remisión de dos años. Los casos se consideraron terminados cuando finalizó el período de estudio sin haber presentado el suceso en observación o cuando se perdió el contacto con los mismos. Se efectuó un análisis univariante y multivariante de los posibles factores pronósticos de la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años, mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox y una selección por pasos (método *forward*) de las variables incluidas en el análisis multivariante, para determinar el mejor modelo de predicción de las recurrencias. Cuando se consideró apropiado, se empleó el test *delog-rank* para la comparación de las probabilidades de remisión.

Los cálculos se efectuaron con el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 6.1.2. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$

**RESULTADOS**

De los 109 pacientes en los que se inició el tratamiento, se perdió el contacto



**Figura 1.** Probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años. Curva de Kaplan-Meier.

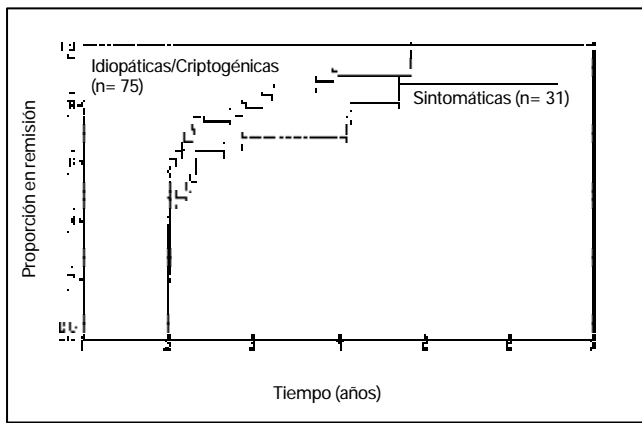
**Tabla I.** Factores predictores de la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años. Modelo de riesgos proporcionales de Cox. Análisis univariante y multivariante (n= 106).

Factor de riesgo	Univariante			Multivariante		
	RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	p
Etiología sintomática	0,6	0,4-1,0	0,0617	0,5	0,3-0,9	0,0125
Edad 3-10 años	1,6	1,1-2,5	0,0243	1,6	1,0-2,6	0,0324
Edad < 3 años	0,5	0,3-0,8	0,0112	-	-	-
EEG anormal	0,8	0,5-1,2	0,2296	0,6	0,4-0,9	0,0304
Todas las CE durante el sueño	1,1	0,7-1,7	0,6179	0,7	0,4-1,1	0,1249
CE parciales	0,9	0,6-1,4	0,5787	-	-	-
CTCG/CPSG exclusivamente	2,0	1,3-3,0	0,0018	2,2	1,2-3,9	0,0076
Varios tipos de CE	0,8	0,5-1,2	0,2327	-	-	-
Convulsiones febriles previas	0,8	0,5-1,5	0,5141	0,5	0,3-1,0	0,0522
Convulsiones neonatales previas	0,4	0,04-2,6	0,3055	0,8	0,1-6,7	0,8524
Historia familiar de CE	1,7	0,9-3,2	0,1224	1,5	0,8-3,0	0,2027
> 2 CE antes del tratamiento	0,7	0,5-1,1	0,1091	0,9	0,5-1,5	0,7204
Recurrencia en los primeros seis meses	0,4	0,2-0,6	0,0001	0,4	0,3-0,7	0,0022

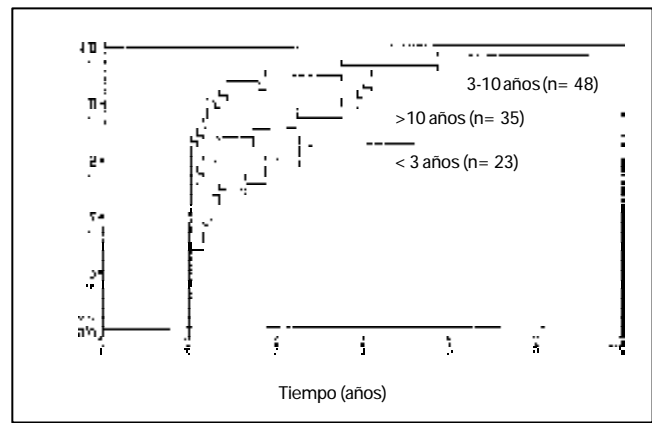
RR: razón de riesgo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; CTCG/CPSG: crisis tónicoclónica generalizada/crisis parcial secundariamente generalizada.

con tres antes de que completaran un seguimiento mínimo de dos años. Dos de ellos se siguieron durante menos de un mes y no tuvieron más crisis desde que se inició el tratamiento, por lo que no puede afirmarse que la razón de la pérdida fuese una mala evolución. El tercero se siguió durante más de un año y estaba con crisis en la última visita. Quedaron, por tanto, 106 pacientes, que son los que constituyen la muestra del estudio.

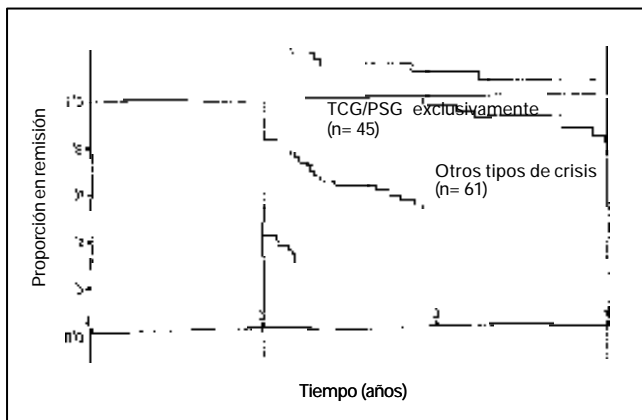
De los 106 pacientes estudiados, 68 (64%) eran varones y 38 (36%) eran mujeres. La edad media en el momento de la primera CE fue de 8 años ( $\pm 4,2$ ). El período medio de seguimiento fue de cinco años (intervalo, 2-8,3 años), con una desviación estándar (DE) de 1,7 años. Se siguió al 100% de los pacientes



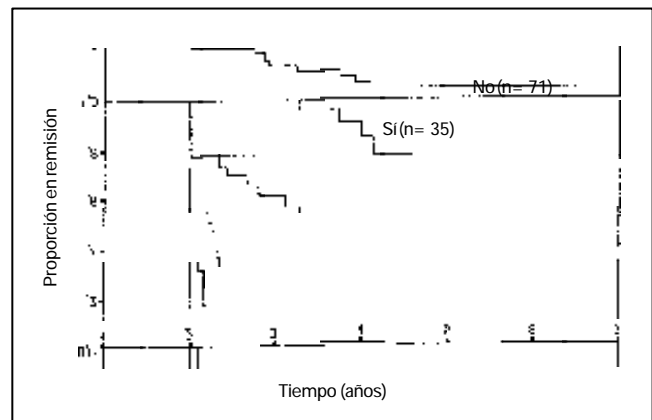
**Figura 2.** Probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años entre los pacientes con crisis idiopáticas/criptogénicas y con crisis sintomáticas. Curvas de Kaplan-Meier.



**Figura 3.** Probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años en función de la edad. Curvas de Kaplan-Meier.



**Figura 4.** Probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años entre los pacientes con TCG/CPSP exclusivamente y con otros tipos de crisis. Curvas de Kaplan-Meier.



**Figura 5.** Probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años en función de la recurrencia de las crisis en los primeros seis meses de tratamiento. Curvas de Kaplan-Meier.

durante más de dos años; al 85%, más de tres; al 72%, más de cuatro, y al 48%, más de cinco. Se perdió el contacto con un paciente antes de que alcanzara una remisión de dos años, tras un período de seguimiento de 3,8 años.

Se trató a 48 (45%) pacientes con carbamacepina, a 40 (38%) con ácido valproico, a 14 (13%) con fenobarbital y a cuatro (4%) con corticoides por síndrome de West.

No se efectuaron cambios en el tratamiento inicial hasta el final del período de estudio en 74 de los 106 pacientes (70%). En nueve de los pacientes (8,5%) tuvo que cambiarse el primer fármaco por otro, debido a la aparición de efectos secundarios inaceptables. En 22 pacientes (21%) fueron necesarios cambios del tratamiento inicial, por mal control de las crisis.

Dos pacientes (2%) abandonaron el tratamiento en algún momento y en seis (6%) se detectó un cumplimiento irregular del mismo, con omisión de algunas dosis, lo que originó niveles claramente bajos de medicación. En todos los casos, el incumplimiento fue transitorio y se consiguió finalmente que los pacientes tomaran adecuadamente la medicación.

#### Probabilidad global de remisión

92 de los 106 pacientes (87%) alcanzaron una remisión de dos años sin CE. De ellos, 58 (63%) la alcanzaron a los dos años de iniciar el tratamiento; 75 (82%), a los dos años y medio; 81 (88%), a los tres años; 88 (96%), a los cuatro, y 92 (100%), a los cinco. La probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años fue del 55 ( $\pm 4,8$ ), 71 ( $\pm 4,4$ ), 77 ( $\pm 4,1$ ), 86 ( $\pm 3,7$ ) y 96% ( $\pm 3,2$ ) a los dos, dos y medio, tres, cuatro y cinco años, respectivamente (Fig. 1).

#### Predictores de la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años

En el análisis univariante con el modelo de riesgos proporcionales de Cox, los factores asociados con una menor probabilidad de alcanzar una remisión de

dos años fueron una edad menor de 3 años en el momento de la primera CE y la recurrencia de las CE en los primeros seis meses de tratamiento. En cambio, una edad entre 3 y 10 años y el hecho de presentar exclusivamente crisis tonicoclónicas generalizadas o crisis parciales secundariamente generalizadas (CTCG/CPSP) se asociaron a una mayor probabilidad de alcanzar una remisión de dos años (Tabla I).

A continuación se describen con mayor detalle los diferentes factores pronósticos.

#### Etiología de las CE

En los 106 pacientes seguidos durante más de dos años, la etiología de las CE se consideró sintomática en 31 casos (29%); idiopática, en 35 casos (33%), y criptogénica, en 40 casos (38%). De los 31 pacientes en el grupo sintomático, siete presentaban parálisis cerebral, uno era un paciente con exploración neurológica e inteligencia normales y antecedentes de meningitis bacteriana, tres eran pacientes sin trastornos motores ni déficit cognitivo que presentaban lesiones cerebrales focales de probable origen isquémico prenatal—detectadas en las pruebas de neuroimagen— que se consideraron la causa de la epilepsia, y 20 sufrían un retraso mental sin trastornos motores y con pruebas de neuroimagen normales o con alteraciones inespecíficas (dos casos con atrofia corticosubcortical y una megacisterna magna).

El grupo de etiología idiopática tuvo mayor probabilidad de alcanzar una remisión que el grupo de etiología criptogénica, y éste, a su vez, que el grupo de etiología sintomática. No obstante, la diferencia fue escasa entre los grupos idiopático y criptogénico. Por este motivo, estos dos últimos grupos se consideraron conjuntamente en los análisis posteriores. En el grupo de etiología idiopática/criptogénica, la probabilidad de alcanzar una remisión de dos años fue del 59, 81 y 92% a los dos, tres y cuatro años, respectivamente, comparado con un 45, 68 y 74% a los dos, tres y cuatro años, respec-

tivamente, en el grupo de etiología sintomática (Fig. 2). La diferencia fue casi significativa (Tabla I).

#### Edad en el momento de la primera CE

Los pacientes menores de 3 años tuvieron una menor probabilidad de alcanzar una remisión de dos años que los pacientes con edades entre 10 y 14 años, y éstos, a su vez, que los pacientes con edades entre 3 y 10 años (Fig. 3). La diferencia fue estadísticamente significativa tanto para la comparación de los pacientes menores de 3 años con los mayores de 3 años, como para la comparación de los pacientes con edades entre 3 y 10 años y el resto. En el grupo de pacientes menores de 3 años, la probabilidad de alcanzar una remisión de dos años fue del 30, 57 y 64%, comparado con el 61, 82 y 91%, a los dos, tres y cuatro años, respectivamente, en el grupo de pacientes mayores de 3 años. No obstante, la edad menor de 3 años se asoció fuertemente a una etiología sintomática: 15 de 23 (65%) pacientes menores de 3 años presentaron una etiología sintomática, en comparación con 16 de 83 (19%) mayores de 3 años ( $p < 0,0001$ ).

Los pacientes con edades entre 3 y 10 años tuvieron una mayor probabilidad de alcanzar una remisión de dos años. La probabilidad de alcanzar una remisión de dos años en los pacientes con una edad entre 3 y 10 años fue del 67 y 90%, en comparación con 45 y 66% a los dos y tres años, respectivamente, en los pacientes con otra edad.

#### Tipo de CE

No se encontraron diferencias en el pronóstico entre los pacientes con CE parciales o generalizadas. Los pacientes con varios tipos de CE tampoco presentaron un pronóstico significativamente diferente que los pacientes con un único tipo de CE. En cambio, las crisis tonicoclónicas generalizadas, ya sea generalizadas desde el inicio o parciales secundariamente generalizadas (CTCG/CPSG), tuvieron un mejor pronóstico que el resto de las CE. Los pacientes que únicamente presentaron CTCG/CPSG tuvieron una mayor probabilidad de alcanzar una remisión de dos años que los pacientes con CTCG/CPSG y otros tipos de CE, y éstos, a su vez, una mayor probabilidad de alcanzar una remisión de dos años que aquellos que sólo presentaron otros tipos de CE. La diferencia fue significativa al comparar el grupo de pacientes que únicamente presentaron CTCG/CPSG con el resto. La probabilidad de alcanzar una remisión de dos años en el grupo de pacientes con CTCG/CPSG exclusivamente fue del 78, 82 y 84%, comparado con 38, 66 y 80% a los dos, tres y cuatro años, respectivamente, en el grupo de pacientes con otros tipos de CE (Fig. 4).

#### Recurrencia de las CE en los primeros seis meses de tratamiento

La probabilidad de alcanzar una remisión de dos años en el grupo de pacientes sin CE en los primeros seis meses de tratamiento fue del 82, 88 y 94%, comparado con 0, 55 y 70% a los dos, tres y cuatro años, respectivamente, en los pacientes con una o más CE en los primeros seis meses de tratamiento (Fig. 5).

La presencia de algún EEG anormal de entre los realizados en los primeros seis meses de tratamiento, la presentación de todas las crisis durante el sueño, los antecedentes personales de convulsiones febriles o neonatales, la historia familiar de CE no provocadas y el inicio del tratamiento después de más de dos CE no mostraron una asociación significativa con la probabilidad de alcanzar una remisión.

La estratificación por grupos etiológicos (idiopático/criptogénico y sintomático) no mostró diferencias de interés en los predictores del riesgo de recurrencia entre ambos grupos.

#### Análisis multivariante

El tamaño de la muestra aconsejaba reducir el número de variables a introducir en el modelo. De entre las variables examinadas en el análisis univariante decidimos eliminar 'CE parciales' y 'varios tipos de CE', ya que ambas hacen referencia al tipo de CE y no son significativas en el análisis univariante. Al introducir ambas variables de edad (< 3 años y 3-10 años), evidentemente relacionadas entre sí, ninguna de las dos persistió como significativa, pero 'edad 3-10 años' se asoció con un valor de 'p' mucho menor (0,0853). Así pues, se repitió el análisis sin 'edad < 3 años'. Los factores con una relación significativa con la probabilidad de remisión fueron: 'etiología sintomática', 'edad entre 3 y 10 años en el momento de la primera CE', 'CTCG/CPSG exclusivamente', 'algún EEG anormal a los seis meses del inicio del tratamiento' y 'alguna recurrencia tras el inicio del tratamiento' (Tabla I).

**Tabla II.** Síndromes epilépticos diagnosticados a los seis meses del inicio del tratamiento antiepiléptico y probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años (RI2A) a los cuatro años (n= 106).

Síndrome epiléptico	n	RI2A
Epilepsias relacionadas con la localización idiopáticas	21	100%
Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales	19	
Epilepsia con paroxismos occipitales	2	
Epilepsias criptogénicas relacionadas con la localización	24	90%
Epilepsias sintomáticas relacionadas con la localización	18	74%
Epilepsias generalizadas idiopáticas	14	93%
Epilepsia-ausencia infantil y juvenil	8	
Epilepsia mioclónica juvenil	3	
Otras <sup>a</sup>	3	
Epilepsia sin rasgos inequívocos de inicio focal o generalizado	21	93%
Otras <sup>b</sup>	8	

<sup>a</sup> Un caso de epilepsia con modos específicos de precipitación, dos casos de otras epilepsias generalizadas idiopáticas. <sup>b</sup> Cuatro casos de síndrome de West, dos casos de epilepsia generalizada sintomática de etiología inespecífica, un caso con crisis parciales y generalizadas, un caso de epilepsia mioclónica aguda.

Se llevó a cabo una selección por pasos (método hacia adelante *oforward*) de las variables incluidas en el análisis multivariante. El mejor modelo para la predicción de la probabilidad de remisión fue el constituido por 'edad entre 3-10 años' -razón de riesgo (RR), 1,5; intervalo de confianza (IC) al 95%, 1,1-2,3;  $p = 0,0478$ - y 'recurrencia en los primeros seis meses de tratamiento' -RR, 0,4; IC 95%, 0,3-0,6;  $p = 0,0001$ .

#### Síndromes epilépticos

Se estudió también el valor pronóstico del diagnóstico de síndrome epiléptico a los seis meses del inicio del tratamiento. Esta variable no se incluyó en el análisis multivariante porque claramente sus efectos no son aditivos con los de las otras variables estudiadas previamente, de las cuales, por otra parte, depende.

La tabla II muestra simplificada la clasificación de los 106 pacientes que entraron en el análisis de la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años. 98 de los 106 (92%) pacientes pertenecían a uno de los siguientes cinco grupos: epilepsia relacionada con la localización idiopática, epilepsia relacionada con la localización criptogénica, epilepsia relacionada con la localización sintomática, epilepsia generalizada idiopática y epilepsia sin rasgos inequívocos de inicio parcial o generalizado. En la tabla II se muestra la probabilidad estimada de alcanzar una remisión inicial de dos años a los cuatro años del inicio del tratamiento, en los cinco grupos de síndromes epilépticos diagnosticados con mayor frecuencia. El pronóstico fue homogéneamente bueno, con escasas diferencias, excepto en el caso de las epilepsias relacionadas con la localización sintomática. No obstante, la diferencia entre los diversos grupos no fue estadísticamente significativa (test de *log-rank*,  $p = 0,2919$ ).

## DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo es el estudio de la probabilidad de que las CE se controlen inicialmente con el tratamiento antiepiléptico (curso inicial de la epilepsia en tratamiento). Como el riesgo de que un paciente en remisión presente nuevas CE es mayor si se suspende el tratamiento que si se continúa con él [9], el porcentaje de pacientes en remisión en una determinada serie dependerá de los protocolos de supresión del trata-

miento, que a menudo no se especifican en los estudios de remisión de la epilepsia. Además, debido a la posible influencia del tratamiento, no debe suponerse de antemano que los factores pronósticos de la probabilidad de alcanzar una remisión inicial y los de la probabilidad de lograr una remisión sin tratamiento son los mismos. Por estas razones, compararemos nuestros resultados exclusivamente con estudios de remisión a corto plazo (uno o dos años), donde es evidente que la mayoría de los pacientes se han mantenido en tratamiento durante el período que dura el estudio. El pronóstico a largo plazo de la epilepsia será objeto de otro trabajo, actualmente en preparación.

En nuestra serie, la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años fue elevada (86% a los cuatro años del inicio del tratamiento). En un estudio prospectivo poblacional [10], la probabilidad fue algo menor (72 y 91%, a los cuatro y nueve años, respectivamente). No obstante, este estudio presenta dos diferencias importantes con el nuestro: incluye a niños y adultos y no se informa acerca del cumplimiento terapéutico de los pacientes. En otras series de niños y adultos, o adultos exclusivamente, la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años oscila entre el 81% a los 15 años y el 92% a los cinco años [11-13]. Si bien la nuestra es una serie hospitalaria, creemos que el hecho de que la probabilidad de remisión inicial se encuentre entre las más elevadas de las publicadas hasta la fecha es el resultado de que la metodología empleada ha conseguido una buena representación de la población general. El control estricto del cumplimiento terapéutico puede también haber influido en los resultados.

Como el porcentaje de pacientes perdidos durante el estudio fue muy pequeño, puede descartarse que el buen pronóstico observado se deba al traslado a otros centros de los pacientes con una evolución menos favorable. Además, el porcentaje de pacientes con epilepsia sintomática en nuestra serie es similar al encontrado para la población general en los estudios de Rochester para niños de 0 a 15 años [1], por lo que tampoco parece probable que se haya producido un sesgo por inclusión preferente de casos con un mejor pronóstico.

Con respecto a los factores predictivos de la probabilidad de remisión, en nuestro estudio hemos encontrado que cinco variables (etiología, edad, recurrencia de las CE en los primeros seis meses de tratamiento, algún EEG anormal de entre los realizados hasta el sexto mes de tratamiento y la presentación exclusiva de CTCG/CPSG) mostraron una relación significativa con el pronóstico en el análisis multivariante. Existen pocos trabajos previos con los que contrastar estos resultados.

En nuestro estudio, los pacientes con CE de etiología sintomática mostraron una menor probabilidad de alcanzar una remisión inicial que los pacientes con CE idiopáticas/criptogénicas. Dos estudios previos [12, 14] encontraron resultados similares, mientras que otros tres no hallaron diferencias según la etiología [10, 13, 15]. No obstante, ninguna de estas tres últimas series trata exclusivamente con niños; esto es importante, porque se ha demostrado que la etiología de la epilepsia varía notablemente con la edad: en la infancia predominan los déficit neurológicos presentes al nacimiento, como en nuestros pacientes, mientras que en los adultos predominan las causas adquiridas [1].

Con respecto al tipo de CE, algunos autores encuentran un peor pronóstico en los pacientes con CE parciales [10, 12], mientras que otros, como nosotros, no [13, 15]. Sin embargo, hemos

observado que los pacientes con CTCG/CPSG exclusivamente a los seis meses del inicio del tratamiento tuvieron un mejor pronóstico que los pacientes con otros tipos de CE. De modo parecido, Arts et al [14] encontraron también un peor pronóstico en los pacientes con crisis parciales simples, en comparación con aquellos con crisis tonicoclónicas generalizadas.

Dos estudios previos [12, 13] no encontraron diferencias en el pronóstico en función de los hallazgos del EEG pretratamiento. En otro [14], el EEG a los seis meses del diagnóstico fue útil para predecir la probabilidad de entrar en remisión. En nuestro trabajo, la presencia de algún EEG anormal de entre los realizados entre la primera consulta y el sexto mes de tratamiento disminuyó significativamente la probabilidad de entrar en remisión en el análisis multivariante.

Varios estudios han encontrado alguna relación entre un mayor número o frecuencia de CE antes del inicio del tratamiento y la probabilidad de alcanzar una remisión [10, 12, 13], aunque la interpretación de estos resultados es conflictiva [16]. Nosotros no hemos encontrado ninguna relación.

Elwes et al [12] encontraron un peor pronóstico en los pacientes con antecedentes de CE en familiares de primer y segundo grado. En cambio, en la investigación del Collaborative Group for the Study of Epilepsy [13] no se encontró esta asociación. En nuestra serie, los pacientes con antecedentes de CE no provocadas, en familiares de primer grado, mostraron una tendencia clara, aunque no estadísticamente significativa, a un peor pronóstico que los pacientes sin estos antecedentes.

En nuestra serie, los dos factores predictivos más importantes fueron la edad y la recurrencia de las CE en los primeros seis meses de tratamiento. Los pacientes con una edad entre 3 y 10 años y aquellos sin recurrencias tuvieron una mayor probabilidad de entrar en remisión. En los trabajos previos, el efecto de la edad no se ha considerado. En cambio, dos estudios recientes [14, 15] han encontrado una importante relación entre el número de CE en los primeros seis meses de tratamiento y la probabilidad de remisión, de modo que a mayor número de crisis, menor probabilidad de remisión.

Generalmente, se considera que el diagnóstico de síndrome epiléptico es importante para establecer el pronóstico de un paciente con CE. Sin embargo, varios estudios muestran que, tal y como ocurre en nuestra serie, un grupo importante de pacientes queda incluido en categorías poco específicas [17-21]. En particular, el grupo de pacientes con epilepsia sin rasgos inequívocos de inicio focal o generalizado supone un porcentaje importante en nuestra serie, debido a que esta categoría diagnóstica se ha empleado en términos muy estrictos para incluir a todos los pacientes con crisis tonicoclónicas generalizadas y EEG repetidamente normales. No hemos podido demostrar diferencias significativas en la probabilidad de remisión inicial entre los grupos más frecuentes de síndromes epilépticos, aunque ésta parece sensiblemente menor en los pacientes con epilepsia relacionada con la localización sintomática. Otro estudio tampoco las encontró [13]. No obstante, es probable que tales diferencias se hubieran podido demostrar con una muestra de mayor tamaño, ya que es evidente que al menos algunos diagnósticos—como por ejemplo, el de síndrome de Lennox-Gastaut—implican un mal pronóstico para el control inicial de las CE. En cualquier caso, parece que en la mayoría de los pacientes—muchos de ellos incluidos en categorías poco específicas—, otros factores son más importantes que el diagnóstico sindrómico a la hora de predecir el curso inicial de la epilepsia en tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 4): S6-14.
- Ramos-Lizana J, Cassinello-García E, Carrasco-Marina LL, Vázquez-López M, Martín-González M, Muñoz-Hoyos A. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia* 2000; 41: 1005-13.
- Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975; 16: 1-66.
- Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, McRoberts SM. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med* 1982; 307: 522-8.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429-45.
- Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-6.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
- 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.
- Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. *Epilepsia* 1996; 37: 1043-50.
- 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: 31-46.
- Goodridge DMG, Shorvon SD. Epileptic seizures in a population of 6000. I and II. *Br Med J* 1983; 287: 641-7.
- Elwes RD, Johnson AL, Shorvon SD, Reynolds EH. The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Engl J Med* 1984; 311: 944-7.
- 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.
- Arts WFM, Geerts AT, Brouwer OF, Peters ACB, Stroink H, Van Don-selaar CA. The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 1999; 40: 726-34.
- MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander JWAS, Shorvon SD. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000; 48: 833-41.
- Camfield C, Camfield P, Gordon K, Dooley J. Does the number of seizures before treatment influence ease of control or remission of childhood epilepsy? Not if the number is 10 or less. *Neurology* 1996; 46: 41-4.
- Louiseau J, Louiseau P, Guyot M, Duche B, Darigues JF, Aublet B. Survey of seizure disorders in the French Southwest. I: incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* 1990; 31: 391-6.
- Louiseau P, Duche B, Louiseau J. Classification of epilepsies and epileptic syndromes in two different samples of patients. *Epilepsia* 1991; 32: 303-9.
- Manford M, Hart Y, Sander JWAS, Shorvon SD. The National General Practice Study of Epilepsy. The syndromic classification of International League Against Epilepsy applied to epilepsy in a general population. *Arch Neurol* 1992; 49: 801-8.
- Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia* 1999; 40: 445-52.
- Osservatorio Regionale per L'Epilessia (OREP), Lombardy. ILAE classification of epilepsies: its applicability and practical value of different diagnostic categories. *Epilepsia* 1996; 37: 1051-9.

**REMISIÓN DE LA EPILEPSIA TRAS EL COMIENZO DEL TRATAMIENTO: ESTUDIO PROSPECTIVO EN LA INFANCIA**

**Resumen.** *Objetivo. Estudiar la probabilidad de lograr el control inicial de las crisis epilépticas tras el comienzo del tratamiento en la epilepsia infantil. Pacientes y métodos. Se siguió prospectivamente a 106 niños menores de 14 años recientemente diagnosticados de epilepsia que iniciaron un tratamiento antiepiléptico. Resultados. El cumplimiento terapéutico, verificado mediante la determinación de niveles de medicación, fue satisfactorio. La probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años estimada mediante curvas de Kaplan-Meier fue del 55%, 71%, 77%, 86% y 96% a los 2, 2 y medio, 3, 4 y 5 años. El análisis multivariante mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox mostró que una etiología sintomática, un EEG anormal y la recurrencia de las crisis en los primeros seis meses de tratamiento disminuyeron la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años, mientras que la presencia de crisis tónico-clónicas generalizadas o parciales secundariamente generalizadas exclusivamente y una edad entre 3 y 10 años la aumentaron. La selección por pasos mostró que el mejor modelo para la predicción de la remisión fue el constituido por edad entre 3 y 10 años y recurrencia en los primeros seis meses de tratamiento. No se pudieron demostrar diferencias significativas entre los diferentes síndromes epilépticos. Conclusiones. La mayoría de los niños con epilepsia entran en remisión después del inicio del tratamiento antiepiléptico. Aquellos sin recurrencias en los primeros seis meses o con una edad entre 3 y 10 años tienen un pronóstico particularmente favorable. [REV NEUROL 2001; 33: 1021-6]*

**Palabras clave.** *Crisis epilépticas. Epidemiología. Epilepsia. Pronóstico. Remisión.*

**REMISSÃO DA EPILEPSIA APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO: ESTUDO PROSPECTIVO NA INFÂNCIA**

**Resumo.** *Objectivo. Estudar a probabilidade de alcançar o controlo inicial das crises epilépticas após o início do tratamento na epilepsia infantil. Doentes e métodos. Foram seguidos prospectivamente 106 crianças, menores de 14, recentemente diagnosticadas com epilepsia que iniciaram tratamento antiepiléptico. Resultados. A adesão ao tratamento, verificada pela determinação dos níveis de fármaco, foi satisfatória. A probabilidade de alcançar uma remissão inicial de 2 anos, estimada por curvas de Kaplan-Meier foi de 55%, 71%, 77%, 86% e 96% aos 2, 2 e meio, 3, 4 e 5 anos, respectivamente. A análise multivariante por modelo de riscos proporcionais de Cox mostrou que uma etiologia sintomática, um EEG anormal e a recorrência das crises nos primeiros seis meses de tratamento diminuíram a probabilidade de alcançar uma remissão inicial de dois anos, enquanto que a presença de crises tónico-clónicas generalizadas ou parciais secundariamente generalizadas exclusivamente a uma idade compreendida entre os 3 e os 10 anos aumentaram. A selecção por passos mostrou que o melhor modelo para a previsão da remissão foi o constituido por uma idade compreendida entre os 3 e os 10 anos com recorrência nos primeiros seis meses de tratamento. Não foi possível demonstrar diferenças significativas entre as diferentes síndromas epilépticas. Conclusões. A maioria das crianças com epilepsia entra em remissão após o início do tratamento antiepiléptico. As crianças sem recorrências nos primeiros seis meses ou com idade compreendida entre 3 e os 10 anos têm um prognóstico particularmente favorável. [REV NEUROL 2001; 33: 1021-6]*

**Palavras chave.** *Crisis epilépticas. Epidemiologia. Epilepsia. Pronóstico. Remissão.*