

Pronóstico de la Epilepsia en niños después de retirar el tratamiento farmacológico

Peralta, Santiago; Devilat, Marcelo

Centro de Epilepsias Infantil. Serv. de Neurol. y Psiquiatría del Hosp. L. C. Mackenna. Santiago. Chile.

Resumen

El propósito de este trabajo es determinar la evolución de niños con epilepsia después de retirar el fármaco antiepiléptico (FAE) y señalar los factores de significación que pueden predecir las recaídas.

Método

Se analizaron 190 niños del Programa de Epilepsia, 99 (52,1%) varones y 91 (47,9%) mujeres, quienes completaron al menos 2 años libres de crisis e iniciaron la suspensión del FAE. Las medianas obtenidas en este grupo fueron: 48 meses (rango: 1-179) para el inicio de la epilepsia, 0 fueron los meses que se perdieron entre el diagnóstico y el inicio del FAE (rango: 0-72), 28 meses (rango: 21-65) en la duración del tratamiento, 4 meses (rango: 1-25) en el retiro del FAE, y el tiempo de observación desde el inicio del retiro farmacológico fue de 24 meses (rango: 1-112). La etiología de la epilepsia en el grupo de estudio fue: criptogénica 64 (33,7%) niños, idiopática 102 (53,7%) y sintomática 24 (12,6%). De los pacientes estudiados, 107 (56,3%) tenían crisis generalizadas, 71 (37,4%) parciales, 11 (5,8%) mixtas y 1 (0,5%) presentó crisis inclasificables. La significancia estadística y el análisis de supervivencia fueron calculadas (método de Mantel/análisis en tablas de sobrevida/análisis de supervivencia de Kaplan-Meier) y se graficó en curvas de Kaplan-Meier.

Resultados

Recurrieron 54 pacientes después de suspender el FAE (28,4%; IC95% 22,1-35,4) y de éstos 35 (64,8%) lo hicieron durante el primer año. Un cuarto (27%) de los treinta y cinco niños que recayeron durante los 12 primeros meses aún se encontraban disminuyendo el FAE. Sólo 2 factores resultaron tener significancia estadística: el ser portador de una epilepsia sintomática ($p < 0.0001$) y el presentar un electroencefalograma anormal para epilepsia previo al retiro de los antiepilépticos ($p < 0.01$).

Conclusiones

Este estudio representa un esfuerzo por obtener da-

tos en nuestra población latinoamericana sobre el pronóstico de la epilepsia en los niños a quienes se les retira el FAE. Se confirma que una tercera parte de los niños que iniciaron la suspensión parcial o completa del FAE recayeron. Casi un cuarto de ellos recurrió mientras se disminuía el medicamento. Al igual que otros estudios, la epilepsia sintomática y un electroencefalograma anormal pueden ser factores predictivos de recaída.

Abstract

The purpose of this work is to determine the evolution of children with epilepsy after of to retire the antiepileptic drug and to point out the significance factors that can predict the relapses.

Introducción

Las epilepsias afectan a cerca de 50 millones de personas alrededor del mundo¹. En la edad pediátrica representa una patología neurológica muy frecuente, de gran importancia para el paciente, su familia y el personal médico. Se conoce que el 80% de las personas que padecen esta patología habitan en países en desarrollo y en algunas de estas zonas entre el 80 al 90% no reciben tratamiento^{1,2}.

Al diagnosticar una epilepsia en un niño, habitualmente para el médico no representa un conflicto el decidir cuándo iniciar tratamiento farmacológico. Por el contrario, el tiempo adecuado para tratar a estos pacientes ha sido motivo de discusión entre los neurólogos desde hace más de 50 años³. Gowers en 1881 y Rodin en 1968 establecieron que tan sólo un 20% de los pacientes remitían sus crisis y que la epilepsia era prácticamente incurable^{2,4}. En las décadas de los 50 y 60 se estimaba que sólo un 50% podía mantenerse libre de crisis después de retirar el medicamento y que por tanto valía la pena hacerlo tan sólo en algunos casos seleccionados⁴.

Devilat y cols. en la década de los 80 realizaron varios trabajos en el Servicio de Neurología y Psiquiatría del Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago de Chile, con objetivos similares

a los de la presente investigación, planteándose las interrogantes de cuántos años se requiere mantener el tratamiento antiepiléptico y los posibles factores predictores de recurrencia de crisis^{5,6,7}.

En 1985 la Academia Americana de Pediatría recomienda retirar el FAE a aquellos pacientes que se encuentren libres de crisis por 2 a 4 años y destaca los numerosos efectos colaterales provocados por los medicamentos usados en las epilepsias⁹. En un nuevo intento, en 1996 un reporte de la *Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology* planteaba algunos lineamientos para suspensión del FAE de manera segura⁸. En ese momento se contaba sólo con un estudio de clase I que hacía recomendaciones al respecto.

En Latinoamérica, y específicamente en Chile, sólo existen los trabajos realizados por Devilat y cols. que aportan datos en este sentido^{5,6,7}.

Los reportes internacionales han dejado en evidencia la necesidad de retirar el FAE cuando se cumplen ciertas condiciones. Este escenario se ve reforzado por factores bien conocidos que hacen necesario mantener el fármaco por tiempos limitados. Algunos de estos factores son: la toxicidad de los FAE, la potencial producción de hipersensibilidad, los efectos colaterales, la connotación negativa que implica *tener epilepsia*, el costo del tratamiento que no es menor en nuestras sociedades y finalmente el poder ofrecer la posibilidad a nuestros pacientes de quedar libre de fármacos y probablemente sin epilepsia^{4,9,10,11,12}.

Conocer cuándo se debe retirar el FAE y los posibles factores que pueden determinar si un paciente va a recurrir o no, es clave para el médico, que de esta manera, determinará el mejor momento para realizarlo. Además, otorgará la información adecuada a los padres, el tiempo de observación necesario y las precauciones a tomar. Así mismo, para los familiares la información certera entregada sobre el pronóstico del paciente dará tranquilidad y seguridad de lo que se está proponiendo y generará confianza en el procedimiento.

Objetivos

- Determinar la evolución de los niños con epilepsia después de iniciar la suspensión del tratamiento antiepiléptico.

- Señalar posibles factores pronósticos predictivos de recurrencia de crisis en los pacientes que suspenden el fármaco antiepiléptico.

Material y Métodos

El estudio realizado es retrospectivo. El cálculo de la muestra se realizó con el programa StatCalc de Epi Info 3.3.2. Se tomó en consideración que en el Servicio se mantienen en control mensualmente 620 pacientes con epilepsia, de este grupo entre el 60 y el 70% son susceptibles a la suspensión del FAE^{13,14,15,16,17}. Así se obtiene una población a estudiar de 434 niños. Los reportes internacionales muestran que la probabilidad para mantenerse libre de crisis después de suspender el FAE se encuentra entre un 70 a 75%^{14,18}. Planteado así, la muestra calculada a estudiar con un nivel de confianza del 95% es de 185 niños.

Ciento noventa fueron los pacientes incluidos, elegidos del Programa del Centro de Epilepsia del Servicio de Neurología y Psiquiatría del Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna de la ciudad de Santiago de Chile. Ellos tienen historia de diagnóstico de epilepsia entre 1977 y 2002 e iniciaron la suspensión progresiva del tratamiento antiepiléptico entre los años 1984 y el 2005.

Se utilizaron como criterios de inclusión los siguientes:

- Edad menor a 15 años al momento del diagnóstico de epilepsia.
- Encontrarse libre de crisis al menos 20 meses.
- Haber iniciado la suspensión del tratamiento farmacológico.

Se excluyeron aquellos pacientes con los siguientes criterios:

- Aquellos que no cumplan con la definición de epilepsia (ej.: convulsiones febriles, crisis sintomáticas agudas únicas)
- Pacientes mayores de 15 años
- Pacientes libres de crisis por más de 20 meses que no han iniciado la suspensión parcial del tratamiento antiepiléptico.

La selección de los pacientes se realizó mediante la organización alfabética del apellido paterno e ingresando en este orden hasta cumplir con el número propuesto para la muestra. Se descartaron las fichas con datos insuficientes y extraviadas.

Se utilizaron los tipos de crisis, etiología de la epilepsia, síndromes epilépticos y otras definiciones reconocidas por la ILAE.19-20

Se consideró como *recurrencia o recaída de crisis* a la aparición de eventos ictales posteriores al inicio de la suspensión del tratamiento.

Como método operacional se estableció al EEG como anormal y normal. Al anormal se le consideró como específico e inespecífico. Se calificó como *EEG específico* a aquel que mostraba paroxismos epileptiformes (espiga) y aquellas ondas agudas focales que se relacionaban con epilepsia parcial. Se interpretó como *EEG inespecífico* a aquellos con elementos anormales en el trazado no considerados paroxismos epileptiformes. El *EEG normal* fue aquel sin alteraciones.

La recolección de datos se realizó en un formulario electrónico de Epi-Info 3.3.2 y su análisis univariado se hizo con SSPS para Windows 12.0. Se obtuvo la significancia estadística por medio del método de Mantel y el análisis de supervivencia fue calculado mediante tablas de sobrevida y análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, y se graficaron en curvas de Kaplan-Meier.

La muestra finalmente quedó compuesta por 99 varones y 91 mujeres, que representan el 52,1% y 47,9% respectivamente.

La etiología de la epilepsia en el grupo de estudio fue: criptogénica 64 (33,7%), idiopática 102 (53,7%) y sintomática 24 (12,6%) niños.

Los tipos de crisis se distribuyeron de la siguiente manera: 107 (56,35%) crisis generalizadas, 71 (37,4%) crisis parciales, 11 (5,8%) crisis mixtas y 1 (0,5%) presentó crisis inclasificables.

Se calcularon las medianas para variables de interés y se exponen en el cuadro 1. La mediana de edad al diagnóstico de epilepsia fue de 48 meses (rango 1-179 meses). Cero meses fue la mediana para el tiempo de demora entre el diagnóstico y el inicio del FAE. Los pacientes que iniciaron de forma tardía la terapia fueron 18, con un rango entre 0 y 72 meses.

El tratamiento antiepiléptico se mantuvo por una mediana de 28 meses (rango 24-65 meses) libre de

crisis antes de decidir la suspensión del FAE. La retirada gradual del fármaco se hizo en 4 meses (mediana, rango 1-25 meses).

La observación y seguimiento de los niños, posterior a la suspensión del medicamento, se hizo hasta por 112 meses y la mediana para este período fue de 2 años.

Respecto a los antecedentes familiares de epilepsia, se encontró que 71 pacientes tenían antecedentes en primer grado, segundo o ambos y 119 no poseían relación alguna.

Cuadro 1
Medianas en descripción de la muestra

<i>Medianas</i>	<i>Meses</i>	<i>Rango en meses</i>
Inicio de la epilepsia	48	1 - 179
Meses perdidos para iniciar del fármaco	0	0 - 72
Tratamiento libre de crisis	28	21 - 65
Tiempo para retirar FAE	4	1 - 25
Observación después del retiro del FAE	24	1 - 112

Resultados

En el cuadro 2 se aprecian las probabilidades obtenidas para las variables de interés según el análisis univariado realizado.

En el grupo estudiado la distribución por tipo de sexo es más o menos uniforme, con más varones que mujeres pero sin encontrarse diferencia significativa respecto a riesgo de recurrencia de crisis ($p>0,05$).

El antecedente familiar de epilepsia en los 71 niños no demostró mayor probabilidad de recaída respecto a los 119 sin este antecedente.

El inicio tardío de la epilepsia no demostró influir en la recurrencia de eventos epilépticos posterior a la suspensión del fármaco ($p>0,05$). Para ello se estratificó la muestra por edad en menores y mayores

de 119 meses (10 años) y también en 143 meses (12 años).

Según el tipo de crisis no existió diferencia respecto a recaídas. Las epilepsias focales criptogénicas no mostraron tener más riesgo de recurrencia que las de tipo idiopático.

El tratamiento efectivo con FAEs por alrededor de dos años libres de crisis se consiguió con el uso de monoterapia en 176 niños y sólo 16 necesitaron más de dos medicamentos. Los fármacos más usados en monoterapia fueron el ácido valproico (55), la carbamazepina (51), el fenobarbital (49) y otros (fenitoina 9, primidona 9, etosuximida 1). Ningún fármaco por sí solo o en combinación tuvo mayor predisposición a la recurrencia de crisis al suspenderlo ($p>0,05$).

Cuadro 2
Variables y riesgo de recurrencia de crisis

	<i>p</i>
Sexo	>0,05
Edad de inicio epilepsia	>0,05
Antecedente familiar epilepsia	>0,05
Etiología de epilepsia: sintomática	<0,05
Tipo de crisis	>0,05
Tiempo tratamiento (<23 meses / >24 meses)	>0,05
Tiempo retirada (<4 semanas / >6 semanas)	>0,05
Número y tipo de fármacos usados	>0,05
EEG inicial	>0,05
EEG suspensión: específico	<0,05

El tener un electroencefalograma anormal al momento del diagnóstico de epilepsia no resultó ser un predictor de futuras recaídas al suspender el FAE.

Se obtuvieron las medianas para el tiempo en que los pacientes se mantuvieron libres de crisis según la etiología de la epilepsia. Aquellos con etiología idiopática tuvieron un menor tiempo de tratamiento comparado con aquellos sintomáticos. Estos últimos deberán mantener su tratamiento por alrededor de 3 años. Las medias y medianas se describen en el cuadro 3.

Cuadro 3
Medias y Medianas para el tiempo libre de crisis antes de suspender el FAE según etiología

<i>Etiología de la epilepsia</i>	<i>Media meses</i>	<i>Mediana meses</i>	<i>Rango meses</i>
Idiopática	29,2	26	21 - 57
Criptogénica	31,3	28	23 - 55
Sintomática	38,1	32	21 - 65
Global	31,0	28	21 - 65

Dieciséis fueron los pacientes que disminuyeron su tratamiento en menos de 2 meses y 174 en un tiempo mayor. No existió mayor probabilidad de recurrencia de crisis entre aquellos que disminuyeron su tratamiento rápidamente y los que lo hicieron en un período prolongado ($p>0,05$). Tres pacientes lo hicieron por un tiempo inferior a un mes y los 3 experimentaron recurrencia; este es un número muy pequeño para interés estadístico.

De los 190 niños incluidos en el estudio, 54 recayeron, representando un 28,4% con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de 22,1% a 35,4% de la muestra. En el gráfico 1 en una Curva de Kaplan-Meier se observa como dentro de los primeros 12 meses posteriores al inicio de la suspensión progresiva del FAE existe una rápida recurrencia. Treinta y cinco niños (64,8%) recayeron en el primer año y de ellos 15 (27,8%) se encuentran aun reduciendo el medicamento. En los seis primeros meses, 19 (35,2%) niños presentaron crisis y 13 (24,1%) están con el FAE en disminución (cuadro 4).

Cuadro 4
Recurrencia de crisis después de suspender el FAE estratificado

<i>Meses</i>	<i>Frec. recaídas</i>	<i>Frec. Acumul.</i>	<i>% Acumulado</i>
<6 m	19	19	35,2
7-12 m	16	35	64,8
13-24 m	8	43	79,2
25-36 m	5	48	88,9
≥ 37	6	54*	100

*Recaída 28,4% (IC 95% 22,1% a 35,4%)

Probabilidad de mantenerse libre de crisis después de suspender FAE

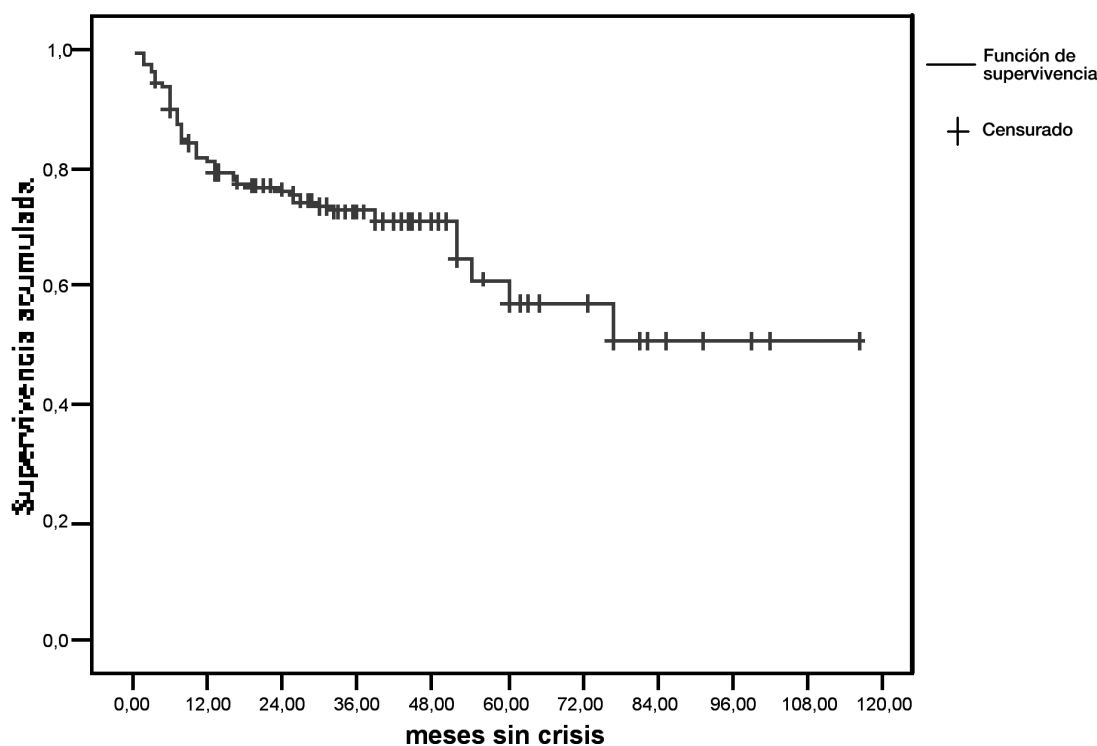


Gráfico 1. Curva de Kaplan-Meier - Probabilidad global para mantenerse libre de crisis

La mediana global del tiempo de recurrencia de nuestros pacientes fue de 8 meses.

La etiología de la epilepsia si se determinó como un probable factor pronóstico de recurrencia de crisis después de suspender el tratamiento antiepiléptico. Según el análisis estadístico, los pacientes portadores de una epilepsia sintomática tendrán más probabilidad de recaer que aquellos con epilepsias idiopática o criptogénica ($p < 0,01$).

Al comparar las epilepsias idiopática/criptogénica con la sintomática se obtiene una $p < 0,0001$ y un riesgo relativo (RR) de 0,38 (IC 95% 0,25-0,57). La relación entre las epilepsias idiopática y sintomática proporciona una $p < 0,0001$ y un RR de 0,30 (IC 95% 0,18-0,50). Al cotejar el tipo criptogénico con el sintomático, $p < 0,01$ y RR 0,50 (IC 95% 0,31-0,81). Finalmente, la comparación entre idiopática con criptogénica no mostró diferencia significativa.

Se analizaron en tablas de sobrevida y por análisis de supervivencia de Kaplan-Meier la etiología de las epilepsias. Los datos expuestos en la tabla

1, muestra que la probabilidad de mantenerse libre de crisis a los 24 meses va disminuyendo desde un 86,66% en la idiopática hasta un 52,56% en la sintomática. La media de tiempo de meses libres de crisis fue casi tres veces menor en la sintomática al compararla con la idiopática. Igualmente, la recurrencia de eventos epilépticos al final del estudio para cada tipo, alcanzó un 18,63%, 31,25% y 62,5% para la idiopática, criptogénica y sintomática respectivamente.

Los resultados fueron graficados en la curva de Kaplan-Meier (gráfico 2). La curva ilustra, que la mayoría de casos recurren rápidamente dentro de los primeros 12 meses y hasta antes de los 3 años de observación. Después del cuarto año de seguimiento la muestra es muy pequeña y no tiene representatividad estadística. El gráfico muestra que a los 24 meses es mayor la probabilidad de mantenerse libre de crisis para los portadores de una epilepsia de etiología idiopática, seguido de la criptogénica y finalmente, con probabilidad menor, la sintomática.

Se analizaron los EEGs en dos momentos, al diag-

Probabilidad para Mantenerse Libre de Crisis Después de Suspender el FAE Según Etiología de la Epilepsia

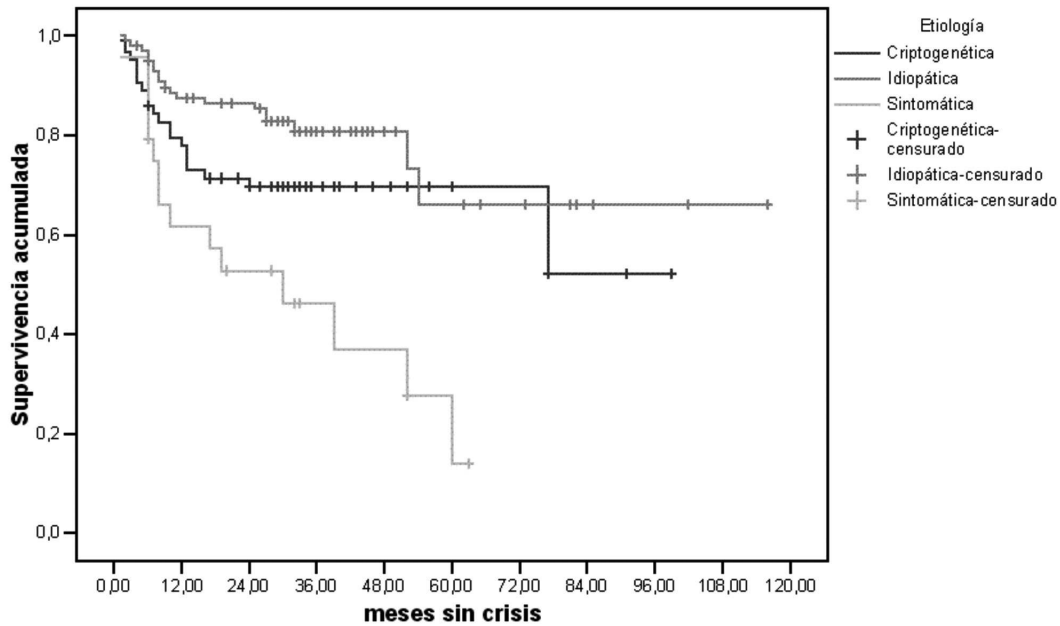


Gráfico 2. Curva de Kaplan-Meier según etiología de la epilepsia

nóstico de la epilepsia y previo a la suspensión parcial del medicamento. No se encontró diferencia estadística respecto a recurrencia para los EEG en el momento del diagnóstico de epilepsia. Por el contrario, el presentar un EEG anormal previo al inicio del retiro del FAE, fue considerado un factor predictor de recaída al obtener una p igual a 0,01. El riesgo relativo calculado fue de 2,08 (IC 95% 1,14 – 3,79). El riesgo relativo es más elevado cuando se compara un EEG específico con el grupo inespecífico/normal ($p < 0,001$; 3,07 IC 95% 2,00-4,70). Al relacionar el EEG específico con el inespecífico el cálculo del riesgo y la significancia son también de importancia estadística ($p < 0,001$; 0,38 IC 95% 0,24-0,62). Al comparar un EEG inespecífico con otro normal no existe diferencia significativa entre ellos ($p > 0,05$).

Cuadro 5
Anormalidades electroencefalográficas en pacientes con recurrencia de crisis

Tipo EEG	Frecuencia
Específico	17
Espiga, espiga onda, poliespiga / focal	5
Espiga, espiga onda, poliespiga / generalizada	1
Sharp wave focal	4
No detallado	7
Inespecífico	20
Sharp wave bilateral	3
Ritmos lentos	5
No detallado	12
Normal	11
Sin EEG	6

Tabla 1
Análisis de Supervivencia según etiología de la epilepsia

Seguimiento Meses	<i>Idiopática: 102 pac.</i>		<i>Criptogénica: 64 pac.</i>		<i>Sintomática: 24 pac.</i>	
	<i>Recaída</i>	<i>Probabilidad Libre de crisis (IC95%)</i>	<i>Recaída</i>	<i>Probabilidad Libre de crisis (IC95%)</i>	<i>Recaída</i>	<i>Probabilidad Libre de crisis (IC95%)</i>
Dentro de 6 m	3,0	96,98% ($\pm 3,31$)	7,0	89,06% ($\pm 7,64$)	2,0	91,67% ($\pm 11,05$)
Dentro de 12 m	9,0	87,55% ($\pm 6,61$)	6,0	79,52% ($\pm 9,94$)	7,0	61,82% ($\pm 19,62$)
Dentro de 24 m	1,0	86,66% ($\pm 6,76$)	5,0	71,01% ($\pm 11,31$)	2,0	52,56% ($\pm 20,42$)
Dentro de 36 m	4,0	80,36% ($\pm 8,64$)	1,0	68,60% ($\pm 11,87$)	1,0	46,38% ($\pm 21,31$)
Dentro de 48 m	0,0	80,36% ($\pm 8,64$)	0,0	68,60% ($\pm 11,87$)	1,0	37,10% ($\pm 23,56$)
Dentro de 60 m	2,0	66,96% ($\pm 18,40$)	0,0	68,60% ($\pm 11,87$)	1,0	26,50% ($\pm 24,32$)
Dentro de 72 m	0,0	66,96% ($\pm 18,40$)	0,0	68,60% ($\pm 11,87$)	1,0	8,83% ($\pm 21,58$)
Dentro de 84 m	0,0	66,96% ($\pm 18,40$)	1,0	49,00% ($\pm 33,55$)	0,0	8,83% ($\pm 21,58$)
Total	19,0	81,37% ($\pm 7,56$)	20,0	68,75% ($\pm 11,36$)	15,0	37,50% ($\pm 19,37$)
Media de tiempo de supervivencia	87,07 meses ($\pm 13,86$)		67,70 meses ($\pm 11,68$)		30 meses ($\pm 23,42$)	

Las anomalías electroencefalográficas con más recurrencia fueron las espigas focales o generalizadas y sharp wave focal. Los hallazgos por tipo de EEG se detallan en el cuadro 5.

El análisis de supervivencia en tablas de sobrevida y por el método de Kaplan-Meier se presenta en la ta-

bla 2. La probabilidad de mantenerse libre de crisis a los 24 meses posteriores al inicio de la suspensión progresiva del FAE es de tiempo de supervivencia en meses será mayor para aquellos que tienen un EEG normal (82 meses) respecto al EEG de tipo específico (24 meses).

Tabla 2
Análisis de Supervivencia según tipo de EEG al momento de la suspensión progresiva del FAE

Seguimiento Meses	<i>Específico: 27 pac.</i>		<i>Inespecífico: 83 pac.</i>		<i>Normal: 68 pac.</i>	
	<i>Recaída</i>	<i>Probabilidad Libre de crisis (IC95%)</i>	<i>Recaída</i>	<i>Probabilidad Libre de crisis (IC95%)</i>	<i>Recaída</i>	<i>Probabilidad Libre de crisis (IC95%)</i>
Dentro de 6 m	2,0	92,59% ($\pm 9,88$)	3,0	96,34% ($\pm 4,06$)	3,0	95,49% ($\pm 4,99$)
Dentro de 12 m	8,0	62,96% ($\pm 18,21$)	9,0	85,08% ($\pm 7,78$)	5,0	87,53% ($\pm 8,09$)
Dentro de 24 m	3,0	51,52% ($\pm 18,95$)	3,0	81,28% ($\pm 8,55$)	2,0	84,16% ($\pm 9,04$)
Dentro de 36 m	2,0	42,15% ($\pm 19,46$)	3,0	75,61% ($\pm 10,07$)	0,0	84,16% ($\pm 9,04$)
Dentro de 48 m	0,0	42,15% ($\pm 19,46$)	0,0	75,61% ($\pm 10,07$)	0,0	84,16% ($\pm 9,04$)
Dentro de 60 m	2,0	14,05% ($\pm 23,40$)	1,0	68,41% ($\pm 16,23$)	0,0	84,16% ($\pm 9,04$)
Dentro de 72 m	0,0	14,05% ($\pm 23,40$)	0,0	68,41% ($\pm 16,23$)	1,0	70,13% ($\pm 26,21$)
Dentro de 84 m	0,0	14,05% ($\pm 23,40$)	1,0	48,87% ($\pm 34,40$)	0,0	70,13% ($\pm 26,21$)
Total	17,0	37,04% ($\pm 18,22$)	20,0	75,90% ($\pm 9,20$)	11,0	83,82% ($\pm 8,75$)
Media de tiempo de supervivencia	24,00 meses ($\pm 15,70$)		79,52 meses ($\pm 16,33$)		82,07 meses ($\pm 12,09$)	

El análisis de supervivencia graficado en la curva de Kaplan-Meier (gráfico 3) ilustra una recurrencia precoz, antes de los 12 meses, en los pacientes con todos los tipos de EEG pero de manera muy importante para tipo específico. Para el tercer año de observación alrededor de un 60% de los pacientes con este tipo de EEG ha presentado recurrencia de eventos epilépticos.

Nueve pacientes fueron los portadores de epilepsia sintomática y de un EEG específico al momento de suspender el FAE. De ellos, 8 presentaron recurrencia y siete habían recaído antes de los 19 meses de seguimiento (cuadro 10).

Discusión

En este como en otros estudios se ha demostrado que el tipo de sexo y el antecedente familiar de epilepsia no tienen relación con la posibilidad de recaídas^{2,5,6,7, 14}. De igual manera coincidimos que los 4 años es la edad en la que se hace el diagnóstico de la patología en estudio¹⁴.

Investigamos, tal como se propuso en otros traba-

jos de clase I, que si el inicio de los eventos ictales ocurre alrededor de los 10 ó 12 años podría ser un factor de pésimo pronóstico para los pacientes que suspenden el FAE¹⁴. Incluso se ha propuesto que la retirada del fármaco en la adolescencia podría influir en la recurrencia, pero este hecho no ha podido ser demostrado con evidencia de primer nivel^{4,13}. Se planteó también que ser menor de dos años de edad al momento del diagnóstico de epilepsia es un factor de riesgo²¹. Nuestros resultados muestran que en la población chilena estudiada estos factores no influyen en la recurrencia.

En lo que respecta al tipo de crisis éstas no demostraron ser un factor pronóstico de recurrencia como se ha propuesto en otros estudios^{2,9,17}. Contrario a lo que podría pensarse, los pacientes con epilepsias focales criptogénicas no tuvieron más riesgo de recurrencia que las epilepsias idiopáticas, tal como lo reportan algunos autores.

El meta-análisis publicado por Berg y Shinnar en 1994 y otras publicaciones de clase I publicados a la fecha, demostraron efectivamente que mantener el tratamiento por cuatro años no era más beneficioso

Probabilidad para Mantenerse Libre de Crisis Según Tipo de EEG al Inicio de la suspensión del FAE

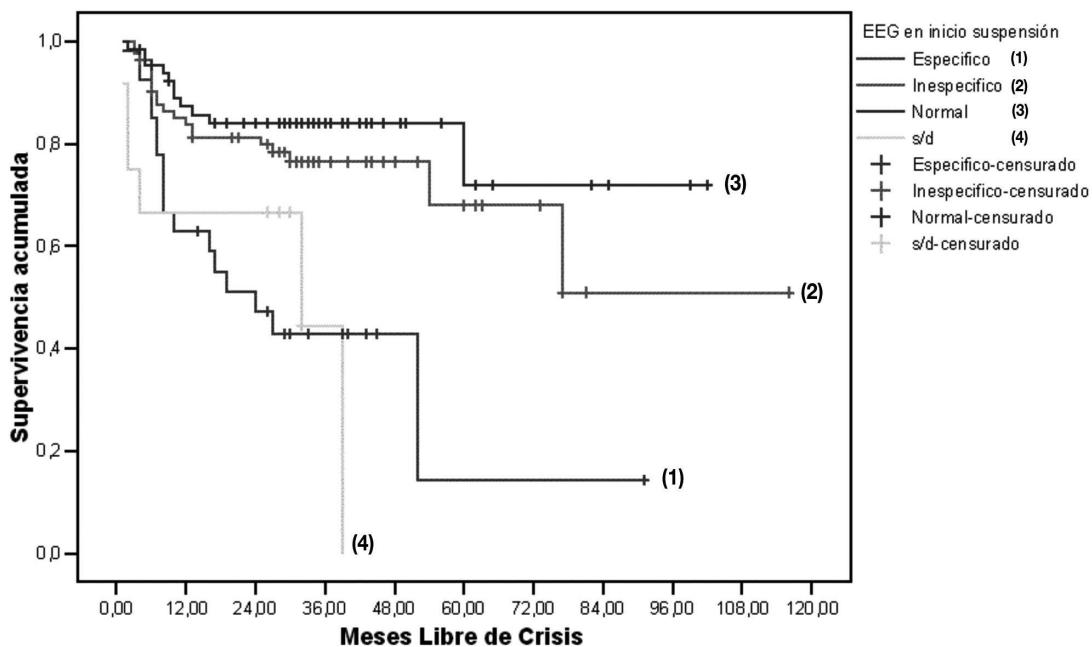


Gráfico 3. Curva de Kaplan-Meier según EEG al inicio de la suspensión del FAE

que hacerlo sólo por dos^{14,22}. Incluso se ha propuesto que pacientes con ciertos síndromes idiopáticos benignos se verían favorecidos sólo con un año de FAE sin que aumente su riesgo de recaída^{2,14,23,24,25}. Esto fue observado también por el grupo de Devilat^{5,6,7}. En nuestro trabajo el tener un tratamiento por más de 3 años o uno acortado no representó ser un factor de recurrencia. Los seis pacientes con menor tiempo de terapia, y sin recaída, fueron portadores de epilepsia de etiología idiopática. Es necesario desarrollar en el futuro un estudio que valore el tiempo de tratamiento según síndromes epilépticos porque parecería que algunos de los idiopáticos podrían verse beneficiados con un menor tiempo de FAE. La única revisión sistemática de Cochrane (2001) sobre la interrupción del FAE en personas con epilepsia recomienda mantener el FAE por un tiempo no menor a 2 años o más sin presentar crisis¹². Peter y Carol Camfield en su publicación de 2003 hacen una revisión de la evidencia existente sobre este tema y su conclusión es similar.

El tratamiento con FAEs en monoterapia dio resultados comparables con el reporte de Chadwick (1013 pacientes, clase I, 1999) quien no logró establecer diferencias entre fármacos usados y mayor probabilidad de recurrencia de crisis²⁶.

En la década de los 70 el retiro del FAE se lo hacía lentamente durante 1 a 2 años. En los 90 se propuso que el retirar rápidamente el medicamento, en un tiempo menor a 8 semanas, podría ser un factor predictor de recaída. Contradictoriamente en la actualidad estudios de clase I han comprobado que el retiro del fármaco en tiempos acortados (2 a 6 meses) no produce mayor recurrencia de crisis^{5,6,7,9,14,27,28}. El análisis estadístico de los datos del presente trabajo mostró datos equivalentes.

De los 190 niños incluidos en el estudio, aproximadamente un tercio de ellos recayeron y cerca del 80% lo hace dentro de los primeros dos años de seguimiento. Esto es comparable con trabajos clase I, II y los reportados en publicaciones anteriores del grupo de Devilat en el Servicio Neurología del Hospital Luis Calvo Mackenna^{5,6,7,14,29}. Hecho que no ha variado en el tiempo, los trabajos desde 1972 muestran esta misma posibilidad de recurrencia, al igual que mayor recaída durante los primeros 12 meses de haber iniciado la suspensión del FAE, alcanzando entre un 60% y 80% en este período^{13,14}. Casi dos tercios de los niños recayeron durante el primer año

de observación en el presente estudio y alrededor de un tercio lo hicieron los 6 meses iniciales. Aproximadamente un 24% de los pacientes que presentaron recaída aún mantenían su FAE en el período de suspensión progresiva, dando a entender, como lo han reportado otros autores, que la eliminación parcial o completa del medicamento no modifica el pronóstico a largo plazo³⁰.

Las publicaciones de primer nivel a la fecha han demostrado consistentemente la asociación de tres factores de riesgo con la probabilidad de recurrencia de crisis. Estos son: la etiología de la epilepsia, la edad de inicio de la epilepsia y los hallazgos en el EEG al momento de suspender el FAE¹⁴. Otros factores asociados a la recurrencia en diferentes publicaciones no han podido relacionarse de manera importante como sucede con los ya mencionados^{2,14}. Nosotros establecimos de manera significativa como factores predictores de recurrencia a: la etiología de la epilepsia y al tipo EEG previo al iniciar la suspensión del FAE. La edad de diagnóstico de la epilepsia no demostró significancia estadística como se expuso en su momento.

En la población chilena ser portador de una epilepsia de etiología sintomática tiene peor pronóstico que si esta fuera idiopática o criptogénica. Berg y Shinnar en su meta-análisis del 1994 comparan las epilepsias remotas sintomáticas con las idiopáticas y criptogénicas, obteniendo un riesgo relativo de 1,55 (IC 95% 1,21 – 1,98). Esta misma relación en nuestro trabajo produce un valor inferior, RR 0,38 (IC95% 0,25-0,57), pero no por eso menos significativo. Aunque el pronóstico sea peor, como se ha comprobado, aproximadamente un 50% de los pacientes con epilepsias de etiología sintomática podría encontrarse libre de crisis al término de los 2 años de observación según lo mencionado en los resultados y ya reportado por otros autores^{2,14}.

Como se pudo demostrar en este trabajo, son muchos los estudios que han confirmado la relación entre un EEG anormal previo a la suspensión del FAE y la probabilidad mayor de recurrencia de crisis^{2,5,6,7,12,14,15,31}. El riesgo relativo al comparar un EEG anormal con uno normal previo a la retirada del fármaco en el meta-análisis de Shinnar es de 1,45 (IC 95% 1,18 – 1,79) y en el nuestro alcanzó 2,08 (IC 95% 1,14 – 3,79). Estos valores demuestran la verdadera importancia de contar con un EEG previo a la suspensión del tratamiento. Un regis-

tro con elementos epileptiformes tendrá muy mal pronóstico, independientemente del tiempo que el paciente haya sido tratado. La recurrencia cuando hay presencia de estos paroxismos puede alcanzar hasta un 80%. Las espigas focales o generalizadas tienen una alta probabilidad de recurrencia de crisis, hallazgo encontrado en este trabajo y otras publicaciones. Los distintos reportes demuestran que poseer un EEG normal es de muy buen pronóstico, aportando una probabilidad de mantenerse libres de crisis de más del 80%^{14,32}.

El análisis estadístico no encontró otros factores que pudiesen relacionarse con mal pronóstico después de suspender el tratamiento antiepiléptico, al igual que la mayoría de publicaciones con evidencia de tipo I^{2,14}.

Conclusiones

El trabajo actual, representa un esfuerzo por obtener datos en la población latinoamericana sobre el pronóstico de la epilepsia en los niños a quienes se les retira el FAE.

Se confirmó que una tercera parte de los niños que iniciaron el retiro del fármaco recayó. Casi un cuarto de los pacientes que presentaron eventos epilépticos durante el primer año de seguimiento lo hicieron mientras se disminuía la medicación.

Al igual que lo descrito en la literatura, los niños que poseían una epilepsia idiopática o criptogénica y con electroencefalograma normal previo a la suspensión del FAE tenían más de un 80% de probabilidad de mantenerse libres de crisis a los 24 meses de observación. Por el contrario, aquellos portadores de epilepsia sintomática y con anormalidades en el electroencefalograma, sobre todo si éstas son paroxismos epileptiformes, su pronóstico será malo. Se debe considerar que la mitad de ellos podría quedar libre de crisis luego de 3 años de tratamiento.

Se estableció por tanto, como factores predictivos de recaída a: 1) la epilepsia de etiología sintomática, y 2) al EEG anormal al momento de decir la suspensión del FAE. Nuestros resultados son comparables con otras poblaciones estudiadas en el mundo, mostrando además que los pacientes portadores de un EEG específico recaerán en casi un 60% para el tercer año.

Agradecimiento

El cuidado de los niños que fueron parte de esta investigación estuvo a cargo de los doctores Francisco Mena, Marcelo Devilat, Bolívar Valenzuela, Ricardo Erazo, Verónica Burón, Ximena Carrasco y Jaime Carrisoza. Mención especial para la E.U. Verónica Gómez artífice del banco de datos del Programa de Epilepsia. Se agradece su vocación de servicio hacia los niños con epilepsia y su invaluable labor en el Servicio de Neurología y Psiquiatría del Hospital de Niños Luis Calvo Mackenna.

Bibliografía

1. Atlas: Epilepsy Care in the World, World Health Organization 2005
2. Michael Wong: Evidence-Based Epilepsy: An Epilepsy Reference Source: <http://www.neuro.wustl.edu/epilepsy/pediatric/EvidenceBasedEpilepsy-TC.html>
3. Lamdhade SJ, Taori GM. Study of factors responsible for recurrence of seizures in controlled epileptics for more than 1 years after withdrawal of antiepileptic drugs. *Neurol India* 2002;50:295-300
4. J.A. Armijo, J. Adín: Bases Farmacológicas de la Retirada de Fármacos Antiepilépticos. *Rev Neurol* 2000(30)4:336-350
5. Devilat, Marcelo; et al.: Riesgo de recaídas en niños con epilepsia después de suspender medicamentos anticonvulsivos. *Rev. Chil. Pediatr.* 58(1): 29-33, 1987.
6. Devilat, Marcelo; et al.: Pronóstico a largo plazo en niños con crisis epilépticas tratadas por 5 años. *Rev. Chil. Pediatr.* 54(5): 319-324, 1983.
7. Devilat, Marcelo; et al.: Factores de predicción de recidivas en niños con crisis epilépticas tratadas por cinco años. *Rev. Chil. Pediatr.* 54(6): 396-401, 1983.
8. Report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: A guideline for discontinuing drugs in seizure-free patients—Summary Statement. *Neurology* 1996;47:600-602.
9. J.L. Herranz, A. Argumosa: Pronóstico de las epilepsias y supresión del tratamiento: supresión de medicación en la infancia y adolescencia. *Rev Neurol* 2000;30(4):351-355.
10. American Academy of Pediatrics. Behavioral and cognitive effects of anticonvulsant therapy.

- Committee on Drugs. Volume 76, Issue 4, pp. 644-647.
11. J.M. López Terradas Covisa: Criterios para comenzar y suspender los antiepilépticos. *Rev Neurol* 2003;37(3):287-292.
 12. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
 13. Jeffrey W. Britton: Antiepileptic Drug Withdrawal: Literature Review. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:1378-1388.
 14. Shlomo Shinnar MD, PhD; John M. Pellock, MD: Update on the Epidemiology and Prognosis of Pediatric Epilepsy. *Journal of Child Neurology*. Volume 17, Issue S01, January 2002, Page S004.
 15. Sillanpaa M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998;338:1715-1722.
 16. Hodaka Ohtaa, Yoko Ohtsuka, Toshihide Tsuda, Eiji Oka: Prognosis after withdrawal of antiepileptic drugs in childhood-onset cryptogenic localization-related epilepsies. *Brain & Development* 26 (2004) 19-25.
 17. Bridget Macdonald: The prognosis of epilepsy. *Seizure* 2001; 10: 347-358
 18. P A D Bouma, A C B Peters and O F Brouwer. Long term course of childhood epilepsy following relapse after antiepileptic drug withdrawal. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002;72:507-510
 19. 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.
 20. 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.
 21. S. Akir Altunbas, Ak. Ömer Artar, Refik Burgut & Dinc, Er Yildiztas. Relapse risk analysis after drug withdrawal in epileptic children with uncomplicated seizures. *Seizure* 1999; 8: 384-389.
 22. Berg At, Shinnar S: Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: A meta-analysis. *Neurology* 1994;44:601-608.
 23. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M, Goldensohn ES, Hauser WA. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol*. 1994 May;35(5):534-45.
 24. Peter Camfield, MD, FRCPC; Carol Camfield, MD, FRCPC: Childhood Epilepsy: What Is the Evidence for What We Think and What We Do? *Journal of Child Neurology* Volume 18, Issue 04, April 2003, Page 272.
 25. A. Verrotti, et al: Discontinuation of anticonvulsant therapy in children with partial epilepsy. *Neurology* 2000;55:1393-1395
 26. David Chadwick: Does withdrawal of different antiepileptic drugs have different effects on seizure recurrence? Further results from the MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study. *Brain* (1999), 122, 441-448.
 27. Michael Tennison, Robert Greenwood, Darrell Lewis, Michael Thorn: Discontinuing Antiepileptic Drugs in Children with Epilepsy: A Comparison of a Six-Week and a Nine-Month Taper Period. *N Engl J Med* 1994; 330(20):1407-1410.
 28. AC Peters, OF Brouwer, AT Geerts, WF Arts, H Stroink and CA van Donselaar. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology*, Vol 50, Issue 3 724-730
 29. L M Specchio, L Tramacere, A La Neve and E Beghi: Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002;72:22-25.
 30. Cardoso, Tânia A.M.O., Cendes, Fernando and Guerreiro, Carlos A.M. Is low antiepileptic drug dose effective in long-term seizure-free patients? *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, Sept. 2003, vol.61, no.3A, p.566-573.
 31. Mohammad Reza Najafi MD, Babak Tamizifard MD. Drug Discontinuation in Epileptic Children: Predictive Value of The EEG. *Arch Iranian Med* 2002;5(3):157-162.
 32. Nakazawa Y, Ishida S, Maeda H, Sakurai S, Motooka H. Prognosis of epilepsy withdrawn from antiepileptic drugs. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1995 Jun;49(3):163-8.