

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES  
EPILEPTICOS DEL ÁREA 19 DE LA  
PROVINCIA DE ALICANTE  
(1990-2007)**

**TESIS DOCTORAL**

**Directora: Dra. ROSARIO MARTÍN GONZÁLEZ**

**SUSANA PALAO DUARTE**

**2015**



Dña. MARIA DEL ROSARIO MARTÍN GONZÁLEZ, con DNI 51633556M, Doctor en Medicina y Profesor Asociado del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández de Elche

## CERTIFICA:

El trabajo “**ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES EPILÉPTICOS DEL ÁREA 19 DE LA PROVINCIA DE ALICANTE (1990-2007)**” ha sido realizado bajo su dirección por Dña. SUSANA PALAO DUARTE y que está con condiciones de ser presentada como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expide el presente documento en Alicante, a 9 de Junio de Dos Mil Quince.

María del Rosario Martín González

Directora

Tesis Doctoral

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA  
Campus de San Juan. Ctra (N-332), Km 87-03350 San Juan de Alicante  
Tfno.:96 5919449-Fax: 965919450  
c.electrónico: med.psiqui@umh.es



D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

## AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo **“ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES EPILÉPTICOS DEL ÁREA 19 DE LA PROVINCIA DE ALICANTE (1990-2007)”** presentado por Dña. SUSANA PALAO DUARTE bajo la dirección de la Dra. Dña. María del Rosario Martín González.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 9 de Junio de Dos Mil Quince.

Prof. J. Fernández

Director

Dpto. Medicina Clínica

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA  
Campus de San Juan. Ctra (N-332), Km 87-03350 San Juan de Alicante  
Tfno.:96 5919449-Fax: 965919450  
c.electrónico: med.psiqui@umh.es

## AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que a lo largo de mi vida, y sobre todo en estos últimos años, han mostrado todo su apoyo y confianza en mí:

A la Dra. Rosario Martín por haber aceptado dirigir esta tesis desde el principio de forma desinteresada. A pesar de las dificultades iniciales, y el paso del tiempo, de manera incondicional depositó su confianza en mi capacidad para llevar a cabo esta labor. Su acertado asesoramiento ha permitido que esta tesis pueda ser leída.

A Patricia Santágueda, una mujer excepcional y gran profesional. Su generosa ayuda ha permitido que esta tesis alcance sus objetivos. Su dedicación es para mí un ejemplo a seguir y motivo de haber continuado escribiendo, línea a línea, esta tesis hasta su finalización.

A Amalia Casares, su conocimiento del alma humana fueron motivo de interminables charlas que derivaron en un mutuo cariño. No hay palabras que expresen lo valioso y enriquecedor que ha sido para mí llegar a conocerla y trabajar juntas.

Al servicio de neurología del HGUA, compañeros, residentes, personal de enfermería y auxiliares. Todos ellos grandes profesionales con quienes comparto las alegrías y las vicisitudes diarias de nuestra vocación.

A Francisco Díez, por haberme enseñado a vivir. Con él, a mi lado, es fácil amar la vida y mantener la ilusión de recibir el regalo de un nuevo día. *Hoy* es un tesoro que compartimos; *mañana*, una esperanza, y *siempre* un invisible lazo que ha sellado nuestra unión.

A mi padre, porque sin él, simplemente no sería quien soy. Su tenacidad y amor por la neurología han hecho posible que emprendiese este gran proyecto con valor y sepa enfrentarme, de igual manera, a la adversidad. La lectura de esta tesis es mi homenaje a una vida dedicada a la epilepsia y motivo de alegría, el ser yo quien haya podido hacerla realidad.

A mi madre, por recordarme que la creencia en uno mismo es el mayor poder que tenemos para cumplir nuestros sueños. Su incansable lucha por la vida es mi fuente de inspiración. Jamás podré compensar su infinito amor hacia mí.

A Antonio, mi querido hermano mayor, por haber sufrido estoicamente mis indecibles momentos de incertidumbre y haber estado a mi lado para superarlos. Hombre de pocas palabras, pero grandes actos de nobleza.

A mi tío, por su infinita paciencia. Su perspicaz inteligencia fue el germen que permitió que esta tesis lograra su plenitud y sus inestimables consejos me han confortado en momentos de gran desilusión.

A Aida Hernández, una verdadera amiga. Su ética y honor son el espejo de su alma y me siento afortunada de que quiera compartirla conmigo.

A Ana Ruano y Marina Zapata, amigas desde la infancia. Separadas durante años, no dudaron en volver abrirme las puertas de su amistad.

Al resto de amigas, con especial mención a M<sup>a</sup> Victoria Cazalilla y M<sup>a</sup> Carmen Antón, por ser las principales instigadoras de maravillosas reuniones.

**ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES  
EPILEPTICOS DEL ÁREA 19 DE LA  
PROVINCIA DE ALICANTE  
(1990-2007)**

<b>INDICE GENERAL</b>	<b>Pág</b>
RAZÓN DE SER DEL ESTUDIO	13
INTRODUCCIÓN	17
OBJETIVOS	49
MATERIAL Y MÉTODOS	52
RESULTADOS	67
DISCUSIÓN	190
CONCLUSIONES	218
BIBLIOGRAFIA	222
ANEXOS	237

<b>INDICE DETALLADO</b>	<b>Pág</b>
<b>RAZÓN DE SER DEL ESTUDIO</b>	13
<b>INTRODUCCIÓN</b>	17
1. Aproximación histórica	18
2. Definición de epilepsia	29
3. Conceptos	29
3.1 Crisis epiléptica	29
3.2 Epilepsia	29
3.3 Crisis epiléptica generalizada	29
3.4 Crisis epiléptica focal	29
3.5 Síndrome epiléptico	29
3.6 Epilepsia activa	30
3.7 Status epilepticus	30
3.8 Epilepsia fármacorresistente	30
4. Clasificación etiopatogénica	31
4.1 Epilepsia de causa genética	31
4.2 Epilepsia de causa estructural/metabólica	31
4.3 Epilepsia de causa desconocida	31
4.4 Síndromes electroclínicos	31
4.5 Constelaciones epilépticas	31
4.6 Encefalopatías epilépticas	31
4.7 Epilepsia refractaria	31
5. Historia natural	31
6. Epidemiología	34
7. Epilepsia y edad	37
8. Discapacidad	38
9. Comorbilidad psicopatológica	39
10. Migralepsia	40
11. Epilepsia y mujer	41
12. Estigma social	42
13. Supervivencia	43
14. Aproximación terapéutica	45
<b>OBJETIVOS</b>	49
1. Objetiva principal	51
2. Objetivos secundarios	51
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	52
<b>MATERIAL</b>	53
1. Ámbito geográfico del estudio	53
2. Ámbito sanitario del estudio	54

3. Población del estudio	56
4. Periodo del estudio	57
5. Criterios de selección	57
5.1 Criterios de inclusión	57
5.2 Criterios de exclusión	57
<b>MÉTODOS</b>	58
1. Tipo de estudio	58
2. Diseño del estudio	58
3. Protocolo del estudio	59
3.1 Protocolo de la primera visita	59
3.2 Protocolo de las visitas sucesivas	60
4. Aspectos éticos	60
5. Estudio estadístico	61
5.1 Variables del estudio	61
5.2 Estudio descriptivo	64
5.3 Análisis inferencial	65
5.3.1 Análisis descriptivo bivalente	65
5.3.2 Análisis descriptivo multivalente	65
5.3.3 Otros análisis	65
5.4 Soporte estadístico	66
 <b>RESULTADOS</b>	 67
1. Datos epidemiológicos	69
1.1 Inclusión de pacientes	69
1.2 Sexo	70
1.3 Edad	70
1.3.1 Edad en el momento de la inclusión	70
1.3.2 Edad y sexo	72
1.3.3 Edad de inicio de la epilepsia	73
1.4 Tiempo de evolución de la epilepsia	74
1.5 Estado civil	75
1.6 Hábitos tóxicos	75
1.6.1 Tabaquismo	76
1.6.2 Alcohol	77
1.7 Escolarización y rendimiento	77
1.7.1 Edad de inicio de epilepsia de los pacientes con mal rendimiento escolar	79
1.7.2 Edad de los pacientes con mal rendimiento escolar	79
1.8 Antecedentes personales: neurológicos, psiquiátricos, otros	80
1.8.1 Antecedentes neurológicos	80
1.8.1.1 Pacientes con encefalopatía vs rendimiento escolar	81
1.8.1.2 Edad de inicio de epilepsia en pacientes	

con mal rendimiento escolar vs encefalopatía	82
1.8.1.3 Edad de inicio de epilepsia de los pacientes con encefalopatía	83
1.8.1.4 Edad en pacientes con mal rendimiento escolar vs encefalopatía	83
1.8.1.5 Edad en pacientes con encefalopatía	84
1.8.2 Enfermedad psiquiátrica	85
1.8.2.1 Trastorno psiquiátrico vs epilepsia temporal	86
1.8.2.2 Trastorno psiquiátrico y FAE estabilizador del ánimo	87
1.8.3 Migraña	88
1.8.3.1 Migraña y FAEs antimigrañosos	88
1.8.4 Enfermedad no neurológica	90
1.9 Antecedentes familiares	91
2. Aspectos clínicos	92
2.1 Motivo de consulta	92
2.2 Epilepsia controlada vs rebelde	92
2.3 Número de crisis en el último año	93
2.4 Tipo de crisis epiléptica	93
2.4.1 Clasificación de las crisis focales	94
2.4.2 Clasificación de las crisis generalizadas	95
2.5 Tipo de epilepsia	97
2.5.1 Epilepsia sintomática por TCE y sexo	98
2.5.2 Epilepsia sintomática por TCE y edad de inicio de la epilepsia	99
2.5.3 Epilepsia por ACV y sexo	100
2.6 Exploración neurológica	10
3. Pruebas complementarias	102
3.1 Neuroimagen	102
3.1.1 TAC craneal	103
3.1.2 RNM craneal	104
3.1.3 SPECT cerebral	105
3.1.4 RNM con espectroscopia	105
3.1.5 Hallazgos del TAC vs RNM craneal	107
3.2 Neurofisiología	108
3.2.1 EEG	108
3.2.1.1 EEG patológico focal	109
3.2.1.2 EEG patológico generalizado	110
3.2.2 EEG con privación de sueño	110
3.2.3 Video EEG	110
3.2.4 Hallazgos del EEG y edad de inicio de la epilepsia	111
4. Farmacoterapia	112
4.1 Número de FAEs en la visita basal	112
4.2 FAEs unitarios	113

4.3 Combinaciones de FAEs	115
4.4 FAEs y sexo	116
4.5 Efectos secundarios de FAEs al inicio del estudio	118
5. Patrón de respuesta	120
5.1 Pacientes libres de crisis (LC)	120
5.1.1 Tiempo hasta LC	121
5.1.2 Características de los pacientes LC	123
5.1.3 Regresión logística	132
5.2 Pacientes respondedores ( $R \geq 50\%$ )	134
5.2.1 Tiempo hasta respuesta	135
5.2.2 Características de los pacientes respondedores	136
5.2.3 Regresión logística	145
5.3. Número de FAEs en pacientes con epilepsia controlada	146
6. Farmacorresistencia	148
6.1 Características de los pacientes con fármacorresistencia	148
6.2 Regresión logística	158
7. Reacciones adversas	160
7.1 Pacientes que refieren EA potencialmente ocasionadas por los fármacos	160
8. Evolución de fármacos	162
8.1 Evolución del empleo de cada FAE unitariamente	164
8.1.1 Clobazam	164
8.1.2 Clonazepam	165
8.1.3 Etosuximida	166
8.1.4 Gabapentina	167
8.1.5 Levetiracetam	168
8.1.6 Fenobarbital	169
8.1.7 Primidona	170
8.1.8 Tiagabina	171
8.1.9 Topiramato	172
8.1.10 Vigabatrina	173
8.1.11 Valproato sódico	174
8.1.12 Ácido Valproico crono	175
8.1.13 Zonisamida	176
8.1.14 Carbamazepina	177
8.1.15 Eslicarbazepina	178
8.1.16 Lacosamida	179
8.1.17 Lamotrigina	180
8.1.18 Oxcarbazepina	181
8.1.19 Fenitoina	182
9. Supervivencia	183
9.1 Características de los pacientes fallecidos	184

<b>DISCUSIÓN</b>	190
1. Variables sociodemográficas	191
2. Variables de clínica	201
3. Análisis de las pruebas complementarias	205
4. Variables potencialmente modificadoras del curso evolutivo de la epilepsia	209
5. Patrones evolutivos de la epilepsia y los factores que influyen en la fármacorresistencia	213
6. Supervivencia	215
<b>CONCLUSIONES</b>	218
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	222
<b>ANEXOS</b>	237

## **RAZÓN DE SER DEL ESTUDIO**

## **RAZÓN DE SER DEL ESTUDIO**

La epilepsia es una de las enfermedades cerebrales más frecuentes. En el mundo se estima que 50 millones de personas, en algún momento de su vida, han sido diagnosticadas de epilepsia; de las cuales, 37 millones padecen epilepsia idiopática o criptogénica, es decir, sin lesión cerebral causante [1]. La epilepsia afecta a todos los grupos de edad y no tiene límites continentales; de hecho, el 80% de los pacientes procede de los países en desarrollo. Como consecuencia de la escasa capacidad diagnóstico-terapéutica de la que se dispone en estos países, existe un mayor riesgo de mortalidad prematura o discapacidad [2-5]. Muy diferente es lo que sucede en los países desarrollados [6]; en los cuales, la epilepsia conlleva un gran consumo de recursos socio-sanitarios debido a diferentes factores, entre los cuales destacan: a) la aplicación de las nuevas tecnologías en su correcto diagnóstico, b) la inversión en la creación de nuevos fármacos, y c) la discapacidad de pacientes fármacorresistentes que supone una pérdida de población activa laboralmente.

Se considera que la epilepsia es una alteración cerebral crónica caracterizada por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas. Dichas crisis se originan por una descarga anormal excesiva y sincrónica del cerebro [7]. Como proceso crónico, es necesaria la realización de estudios sobre su historia natural con la finalidad por un lado, de valorar los factores que pudiesen modificar el curso de la enfermedad, y por otro identificar aquellos pacientes que desarrollarán una fármacorresistencia. La detección precoz de éstos podría mejorar su pronóstico al iniciar, tempranamente, estrategias médicas, psicológicas e intervencionistas [8]. Actualmente, no es válido planificar un estudio de historia natural, principalmente, por los problemas éticos que se plantean. No es aceptable mantener la observación de una patología, que conlleva un aumento del riesgo de mortalidad, sin administrar tratamientos sintomáticos disponibles desde hace más de 50 años (aunque se desconoce, con certeza, si cambian de alguna manera sustancial la propia historia natural de este proceso). A lo anteriormente expuesto, habría que hacer hincapié, además, en las dificultades metodológicas del mismo. Ciertamente, no es tarea sencilla llevar a cabo un estudio longitudinal de una

cohorte de pacientes, ya que a día a de hoy es muy usual, la pérdida de seguimiento (o de enfermos) durante el estudio por distintos motivos: bien sea, por migración (debido a problemas socioeconómicos), por búsqueda de alternativas u otros especialistas, o bien, por los olvidos en acudir a las citas programadas. La situación se complica aún más, en los casos de pacientes que llevan un inadecuado calendario de sus crisis. Suelen ser pacientes en los que sus episodios se presentan con una elevada frecuencia (diarias), una muy breve duración (pasan casi desapercibidas por ellos mismos), o se trata de personas con un bajo nivel educativo en un entorno de aislamiento socio-familiar (y/o institucionalización). Todo ello determina que el contaje de la frecuencia de las crisis sea en ocasiones tarea casi imposible. Asimismo, las comorbilidades asociadas (ej. los trastornos psiquiátricos) hacen más difícil el trabajo estrecho con estos pacientes [9]. En conclusión, las características intrínsecas de la propia epilepsia, como en tantas otras enfermedades crónicas (ej. la enfermedad de Parkinson), son factores que inciden de forma sustancial en un estudio de estas características. Enumerar, entre otros: a) la individualidad de estos enfermos, b) la disparidad en la cronología de los eventos de la enfermedad, c) otros elementos presentes pero impredecibles, d) las dificultades diagnósticas clínicas diferenciales entre crisis versus pseudocrisis, e) la correcta clasificación del tipo de epilepsia, f) la propia selección de enfermos para delimitar el estudio, etc. Entre los factores extrínsecos, encontramos la presión social o económica, que se genera a lo largo del tiempo por la aparición de nuevos fármacos. Pese a que no demuestran una eficacia superior a los clásicos, sí que cuentan con ventajas farmacocinéticas que mejoran la calidad de vida de estos pacientes (lo cual, evidentemente, puede cambiar una estrategia terapéutica determinada) [10].

Tras lo descrito, debemos recordar que este tipo de estudios siguen siendo la referencia para la valoración de múltiples factores que podrían ayudar a conocer mejor la enfermedad, el impacto modificador del tratamiento, y la eficacia de los ensayos clínicos. Además, sirven de base para los análisis de coste, y por tanto, nos permiten conocer las repercusiones que tiene esta patología sobre el gasto

socio-sanitario (necesidad de centros de día, presupuestos y costes farmacéuticos, etc.) con el objetivo de racionalizar el mismo.

Un estudio de historia natural ideal debería desarrollarse en una población estable de una determinada comunidad. Sus registros deberían ser lo más exhaustivos posibles, en lo que respecta a la correcta aplicación de los protocolos, el seguimiento de los pacientes, y sus tratamientos (a través de medidas de fácil cuantificación que se correlacionen con la actividad de la enfermedad). Esto es fundamental, ya que su objetivo primordial es la identificación de aquellos factores que nos ayuden a predecir la situación clínica de los pacientes a largo plazo para poder elaborar futuras estrategias terapéutico-intervencionistas. Otro aspecto importante a considerar, es que el reclutamiento de los pacientes debería producirse desde el comienzo de la enfermedad (o al menos lo más cercano posible a este estadio) con el propósito de mantener su seguimiento y observación el mayor tiempo posible. Finalmente, el evaluador debería ser el mismo durante todo el proceso para evitar la disparidad de criterios diagnósticos y terapéuticos.

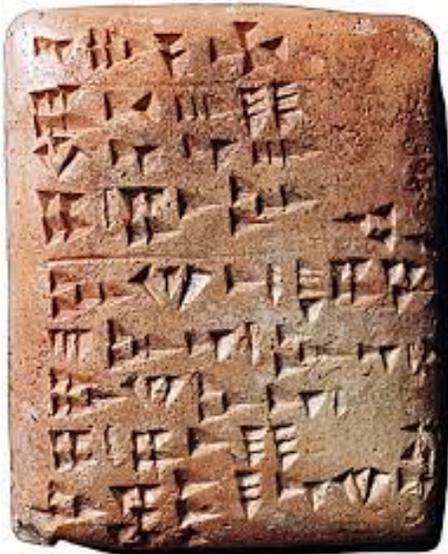
En esta línea se ha elaborado el presente estudio que se presenta como Tesis Doctoral.

# **INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

### 1. Aproximación histórica

La epilepsia no es una enfermedad de reciente aparición. Su conocimiento se remonta a la edad antigua [11], encontrándose las primeras referencias escritas durante el Imperio Babilónico (1792-539 a.C.). Se conservan 40 tablillas cuneiformes denominadas SAKKIKU (1050 a.C.) que están dedicadas a describir “*todas las enfermedades*”. Las tablillas XXV y XXVI son un verdadero tratado sobre la epilepsia. Descubiertas durante unas expediciones a Turquía e Irak fueron, posteriormente, traducidas por Wilson y Reynolds [12].



(A)



(B)

**Figura 1.** (A) Tablilla cuneiforme. (B) Código de Hammurabi.

Museo Británico de Londres

Estas tablillas son un compendio de los distintos tipos de crisis epilépticas que observan los babilónicos. Incluyen descripciones de convulsiones generalizadas (*Miqtu*), status epiléptico, crisis parciales motoras, parciales simples sensitivas e incluso de crisis gelásticas (*Lilû*). En cuanto a la causa de esta enfermedad, la atribuyen a posesiones demoniacas o por fantasmas. Como remedios emplean hierbas, enemas y amuletos. El padecer esta enfermedad tiene una gran connotación negativa y estigmatizadora, tal y como queda reflejado en el código de Hammurabi (1760 a.C.). Considerado el conjunto de leyes más antiguo que se conserva, en él ya se establece la devolución de un esclavo si se descubre que padece epilepsia.

Respecto otras grandes culturas, se sabe que los chinos tenían, también, conocimiento de esta enfermedad; pero, no existe ningún legado escrito en la literatura médica china antigua con descripciones tan detalladas como la de Mesopotamia.

A diferencia de los chinos, en la India sí que se reconoce esta patología y se describen sus manifestaciones clínicas en los tres tratados médicos más antiguos conocidos: SIDDHA, AYURVEDA y UNANI. El más elaborado es el AYURVEDA, que data desde 4500 hasta 1500 a.C. El término *apasmara* significa “pérdida de conocimiento” y es el utilizado para definir la epilepsia.

La Civilización Egipcia (3150-31 a.C.) también posee uno de los tratados médicos más antiguos conocidos: el papiro EBERS (1500 a.C.). Fue descubierto en Luxor por Edward Smith, en 1862, y traducido por el alemán Georg Ebers. En este tratado, la epilepsia se conoce como “La enfermedad de las convulsiones” y se detallan sus tratamientos basados en hierbas como la *Atropa Belladonna* (conocida por sus propiedades narcótico-sedantes) [13].



**Figura 2:** Papiro Ebers. Biblioteca Universitaria de Leipzig

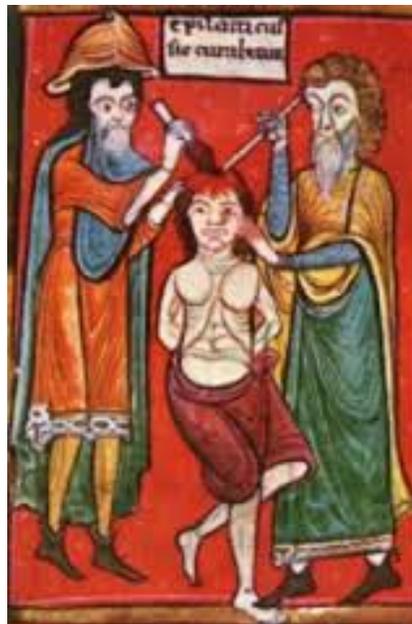
Fue Hipócrates (460-370 a.C.) el primero en afirmar el carácter natural de una enfermedad que era, hasta entonces, considerada como sagrada [14]:

“Acerca de la llamada enfermedad sagrada es así: no me parece que sea en nada más divina que las demás enfermedades, ni más sagrada, sino que tiene también una causa natural, como las demás enfermedades, y de ahí se origina. Pero su fundamento y causa natural lo consideraron los hombres por su inexperiencia y asombro, ya que en nada se asemeja a las demás”.

A Hipócrates se le relaciona con un conjunto de tratados escritos (*“El corpus Hipocratico”*) cuyo principio básico era la práctica de la medicina basada en la observación y el razonamiento, intentando descartar las consideraciones religiosas [15]. Con dicha base, Hipócrates afirmó que el origen de la epilepsia estaba en una afección del cerebro [11].

A pesar de Hipócrates, la concepción mágica de la enfermedad no desapareció en Grecia, Alejandría, ni posteriormente en la Edad Media (s. V-XV). De esta época data el manuscrito SLOANE ("Epilepticus sic curabitur"), en el cual se describen los tratamientos tradicionales con ungüentos, purgas y sangrías; así como, las trepanaciones como método curativo quirúrgico de los pacientes con epilepsia. Ahora bien, siempre realizadas con fundamentos místico-supersticiosos, ya que por medio de la apertura artificial del cráneo se daba una oportunidad para salir a los demonios, los vapores venenosos o los "jugos enfermos".

Aún, en la sociedad medieval persiste el estigma de padecer esta enfermedad. Las mujeres eran juzgadas como brujas y condenadas a morir en la hoguera, mientras que los hombres sufrían la castración. Otra vez, la religión tuvo gran influencia pues, los textos del Evangelio de San Marcos, San Mateo y San Lucas, narran cómo Jesús arrojó el espíritu maligno de un niño poseído (Marcos IX, 14-29; Mateos XVII, 14-20; Lucas IX, 37-43), lo que ha sido reconocido como la crónica de un epiléptico.



**Figura 3:** Manuscrito Sloane. Museo Británico de Londres

Si saltamos a otros continentes, como el americano, tanto en el Imperio Inca (Perú, s. XII), como en el Azteca (México, s. VIII-XV) se otorga un poder sobrenatural y religioso a esta enfermedad. Ambos tienen en común el pecado y el castigo de los dioses como causa de sufrir convulsiones. Por tanto, es lógico que el tratamiento consistiese en una combinación de rituales junto con la administración de ciertas hierbas.



**Figura 4:** Tapiz (propiedad privada) que representa a la Diosa Azteca Tlazolteotl capaz de producir o curar la epilepsia.

Volviendo a Europa, en el s. XVIII, algunos autores empiezan a oponerse a toda interpretación supersticiosa de la ciencia. Así, médicos como Samuel Auguste Tissot (1728-1795) en su *Traité de l'épilepsie* y el italiano J. O Baptiste Morgagni (1682-1771), aunque aún emplean términos como “espíritus animales” para explicar la actividad neuronal; sí es cierto que representan, finalmente, el cambio de mentalidad y la ruptura entre la medicina antigua y la moderna en cuanto al origen sobrenatural de la epilepsia. Morgagni, gracias a sus conocimientos en neuropatología, sugiere que el origen de las crisis epilépticas se debe a alteraciones en el tejido cerebral, tales como gliosis o abscesos.



Durante el s. XIX reconocidos médicos, como Robert Bentley Todd (1809-1860), van haciendo descripciones y clasificaciones de los distintos tipos de crisis que objetivan en sus pacientes. Así, describe una “hemiplejia transitoria” que se produce tras un crisis focal y que posteriormente recibiría el nombre de “parálisis de Todd” [16]. Otros, como William James West (1793-1848) describe los espasmos infantiles [17].

Las observaciones clínicas son, pues, determinantes para poder empezar a desarrollar una gran descripción de la semiología de las crisis epilépticas. Sin embargo, su etiología sigue permaneciendo oscura; sin ponerse de acuerdo en si la causa es una congestión venosa cerebral [18] o un exceso de acúmulo de líquido cerebral que provoca una descarga excesiva en el mismo, entre otras.

Fue John Hughlings Jackson (1835-1911) quien definitivamente analizó y estableció los mecanismos y localizaciones subyacentes a los ataques epilépticos [11]:

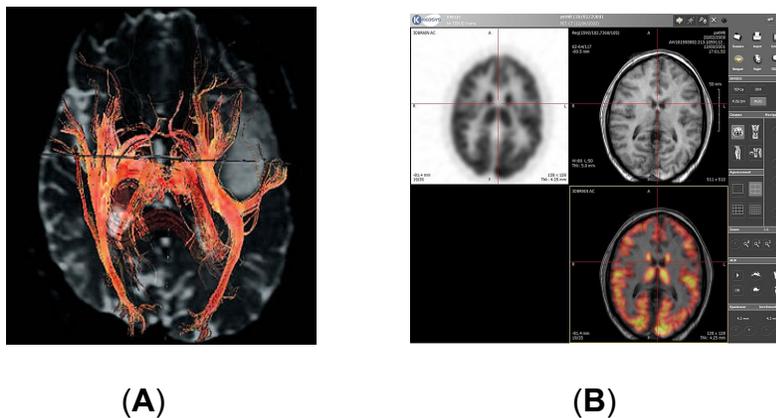
“La epilepsia no es un grupo particular de síntomas que ocurren ocasionalmente, sino que son la manifestación de síntomas nerviosos o grupo de síntomas que se desencadenan por descargas cerebrales focales. Síntomas subjetivos como las alteraciones olfatorias, más que una crisis son el resultado de una descarga de la sustancia gris”.

William Gowers (1845-1915) siguió con el trabajo de Jackson, pero en lugar de centrarse en un tipo de crisis, él hizo un abordaje general de la epilepsia [19]. Comienza entonces, también su interés en distinguir lo que serían ataques de histeria frente a verdaderas crisis epilépticas.

Es decir, a pesar de los grandes avances clínicos, las observaciones anatomopatológicas y los experimentos electrofisiológicos subyacentes, lo cierto es que los límites etiopatogénicos entre la histeria y la epilepsia quedan lejos de definir. La mayoría de los pacientes siguen siendo internados y tratados en centros mentales psiquiátricos sin discriminación [14].

A principios del s. XX (1909) se crea La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE). Supuso la primera iniciativa mundial en unificar criterios científicos para lograr un avance en el conocimiento de la epilepsia, así como en el establecimiento de reformas sociales de los pacientes. Desde este momento, la ciencia se vinculó con la idea de mejorar la calidad de los pacientes epilépticos, el cual sigue siendo nuestro objetivo en el s. XXI.

Tras la invención del EEG (que sentó definitivamente las bases electrofisiológicas de la epilepsia), las siguientes metas diagnósticas han sido el desarrollo de técnicas cada vez más refinadas e inocuas para identificar las áreas cerebrales epileptógenas; tales como, la Tomografía Axial Computarizada (TAC), la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) de 3 teslas [20], la RNM con espectroscopia, las técnicas de medicina nuclear como la Tomografía emisión de positrones (PET) [21], la RNM funcional o la fusión de diferentes técnicas que nos permiten una visión muy real del cerebro [22].



**Figura 6: (A) Tractografía (B) Fusión PET/RNM**

Respecto los tratamientos, la gran revolución también se producirá a partir del s. XX. Desde la antigüedad y hasta el s. XIX se siguieron empleando ungüentos, hierbas, purgas y sangrías como remedios curativos. Por primera vez, Charles Locock (1799-1875), el presidente de Sociedad Médico-quirúrgica de Londres,

expuso en una reunión el éxito del tratamiento con *bromuro de potasio* a 15 de sus pacientes “histéricas” durante la menstruación [23]. Su uso será ampliamente difundido a partir 1861, cuando Samuel Wilks (1824-1911) publica su trabajo en el que demuestra sus efectos antiepilépticos [24]. Posteriormente, en 1912, el descubrimiento del *fenobarbital* como anticonvulsivante por Alfred Hauptmann (1881-1948) [25], desbanca al bromuro, ya que le supera en eficacia y en menor número de efectos adversos. Se puede considerar, pues, que es el primer tratamiento antiepiléptico (FAE).

En el s. XX entramos en la era de los FAEs de primera generación, gracias a los modelos de experimentación en animales con los descubrimientos de la *fenitoína*, *carbameceptina*, *valproato sódico*, *etosuximida*, *primidona*, *clonazepam*, y *clobazam*. Su uso empieza a ser regulado por las agencias de seguridad de salud pública y actualmente siguen vigentes. Sin embargo, continuando con la línea de la ILAE se siguen desarrollando nuevos fármacos que, en principio siendo igual de efectivos que los antiguos, son preferibles debido a su perfil farmacocinético con menores interacciones farmacológicas y efectos adversos. Así, proporcionan un mayor bienestar a los pacientes, mejoran su calidad de vida y, por ende, su relación socio-laboral. Así de manera exponencial el arsenal terapéutico se ha incrementado en los últimos años y disponemos de los denominados FAEs de segunda generación (*felbamato*, *gabapentina*, *lamotrigina*, *levetiracetam*, *oxcarbazepina*, *pregabalina*, *rufinamida*, *stiripentol*, *tiagabina*, *topiramato*, *vigabatrina* y *zonisamida*) y tercera generación (*lacosamida* y *eslicarbameceptina*) [26]. Unos son variantes mejoradas de los antiguos (p. ej. *eslicarbameceptina*), pero otros son novedosos en cuanto su mecanismo de acción, como el *Levetiracetam* o el recientemente aprobado *perampanel* [27].

Como ya hemos visto, la cirugía, y en concreto la trepanación, era otra opción terapéutica desde la antigüedad y épocas precolombinas [28]. Se puede considerar que la primera intervención quirúrgica resectiva de la epilepsia (como método curativo) fue realiza con éxito en 1886 [29]. Tal y como describe Jackson:

“He sugerido que la cura radical en estos casos es que el cirujano realice la resección de la zona epileptógena, así como del tumor, de haberlo”.

Desde entonces, y paralelamente al desarrollo farmacológico (en el s. XX) se potencia la cirugía como medida terapéutica definitiva. En 1934, el Instituto Neurológico de Montreal forma un equipo que realiza una evaluación prequirúrgica de los pacientes, caracteriza el tipo de epilepsia, identifica y localiza el foco epileptógeno. Se puede considerar, por tanto, como la primera Unidad de Cirugía de la epilepsia [30].

## **2. Definición de Epilepsia**

A la hora de comparar los resultados de este estudio con los trabajos ya publicados debe existir una homogeneidad conceptual. Sin embargo, la realidad es que con el tiempo se han ido modificando conceptos básicos, como son: la definición de epilepsia, la clasificación de los tipos de epilepsia, el término fármacorresistencia, etc. Esta necesidad continua surge ante el intento de incorporar y correlacionar los nuevos conocimientos clínicos, electroencefalográficos y los hallazgos en genética y avances tecnológicos en neuroimagen que se producen a lo largo de los s. XX y XXI. Estas variaciones consensuadas, que se han hecho a través de la ILAE, determinan que los resultados de trabajos realizados en diferentes épocas, muchas veces no puedan ser exactamente extrapolables. En este capítulo vamos a hacer un repaso histórico de los conceptos principales en epilepsia, para poder así entender el contexto en el que se planificó y realizó el presente trabajo que se expone.

Como hemos visto, desde la edad antigua se han descritos las diferentes tipos de crisis epilépticas observadas por los clínicos. Ahora bien, la idea de realizar una clasificación internacional de estas crisis y síndromes data de mediados del s. XX.

En 1964 se publica el primer intento internacional de definir y clasificar la epilepsia [31], apoyada, años más tarde, por Henri Gastaut (1915-1995) en sus diferentes trabajos [32,33,34]. Será en 1981 cuando la ILAE realiza una primera revisión

exhaustiva de la terminología y publica una clasificación sencilla que divide las crisis en parciales y generalizadas con su correlación electroencefalográfica [35]. Aunque el EEG es parte fundamental en esta clasificación, en la práctica clínica diaria los EEG interictales no suelen mostrar actividad epileptiforme, por lo que la descripción de las crisis seguía siendo la forma de clasificarlas más apropiada. Las nuevas técnicas de neuroimagen como la RNM, han permitido al neurólogo identificar importantes causas etiológicas in vivo, tales como la esclerosis mesial o las displasias corticales. Así, aunque ahora se acepta de forma universal que los espasmos epilépticos e ipsiarritmia pueden deberse a lesiones focales demostradas en RNM o PET, tradicionalmente eran consideradas crisis generalizadas de la infancia exclusivamente [36]. Es decir, la asociación exacta entre un tipo de crisis y una alteración en el EEG conlleva a una confusión en la clasificación de las crisis epilépticas y los síndromes epilépticos. Por ello, en un intento de evitar esta confusión, Hans Otto Lüders y sus colegas (en 1997) proponen una nueva clasificación, pero solamente basándose en la semiología de las crisis y un EEG ictal [37]. Como consecuencia de la escasa unificación de criterios, La ILAE consolida términos para tener un lenguaje universal respecto a la epilepsia. Publica de forma periódica las actualizaciones pertinentes, y el fruto de este trabajo es la formación de comisiones desde 1964 que han sido partícipes de este proceso [35,38,39,40,41]. La última, en el año 2010 [43], ha generado una gran polémica como consecuencia de los cambios drásticos que supone. Representa una ruptura con respecto a las clasificaciones previas de difícil manejo en la práctica diaria. De ahí su escasa repercusión y aceptación actual, siendo preferible atenerse a la previa de 2005 desde el punto de vista clínico. En realidad, este nuevo esquema diagnóstico, busca evaluar a los pacientes de una manera tan uniforme, completa e integral como sea posible, teniendo en cuenta 5 ejes diagnósticos que revisan la semiología ictal, el tipo de crisis, el síndrome epiléptico, la probable etiología y la discapacidad psicosocial asociada. Este esquema diagnóstico no se trata, pues, de una nueva clasificación, sino, simplemente, de una aproximación diagnóstica al paciente con epilepsia.

### **3. Conceptos**

#### **3.1 Crisis epiléptica [44]**

Es la presencia transitoria de síntomas y/o signos debidos a una actividad anormal excesiva y sincrona del cerebro. Cuando varias crisis ocurren en un periodo de 24h se consideran el mismo evento.

#### **3.2 Epilepsia [44]**

Es una alteración del cerebro caracterizada por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas y por sus consecuencias neurocognitivas, psicológicas y sociales. Requiere la aparición de, al menos, una crisis epiléptica

#### **3.3 Crisis epilépticas generalizadas [44]**

Su origen radica en algún punto de descarga rápida bilateral que incluye estructuras corticales y subcorticales, pero no necesariamente el córtex en su totalidad. En crisis aisladas el comienzo puede ser focal, pero la localización y lateralización no son consistentes de una crisis a otra. Incluso puede ser asimétricas

#### **3.4 Crisis epilépticas focales (en lugar de parciales) [44]**

Su origen radica en redes limitadas a un hemisferio. Pueden iniciarse en estructuras subcorticales o corticales. A diferencia de las generalizadas, el comienzo ictal es consistente entre una crisis y otra, con patrón de propagación que puede afectar al hemisferio contralateral.

#### **3.5 Síndrome epiléptico [44]**

Complejo de signos y síntomas que definen una condición epiléptica única. Es decir, una serie de manifestaciones paraclínicas y características evolutivas, que enmarcan grupos de pacientes con una epilepsia concreta, y que es algo más que la consecución de una serie de crisis epilépticas.

### **3.6 Epilepsia activa [43]**

Aquella que al menos ha presentado una crisis en los últimos 5 años. En algunos estudios también se consideran dentro de este grupo, aquellos en que a pesar de no haber tenido una crisis en los últimos 5 años, aún siguen en tratamiento con fármacos antiepilépticos [45].

### **3.7 Status epilepticus**

La crisis epiléptica que se prolonga durante más de 30 minutos, lo que es más frecuente, la repetición de crisis más breves durante un período de tiempo superior a 30 minutos, sin que se recupere la conciencia entre las mismas [43].

En 2001, los expertos que conformaban el grupo de trabajo del comité de la ILAE sobre clasificación y terminología propusieron un sistema de diagnóstico que, expresamente fomenta el desarrollo de nuevos y más detallados sistemas de clasificación para fines específicos [39]. Actualmente, la experiencia clínica y el video-EEG evidencian que una convulsión de duración superior a 5 minutos desemboca en un status convulsivo, con aumento de la morbi-mortalidad cuando ya supera la duración de los 30 minutos. De ahí que existan diferentes definiciones operacionales o mecanicistas con fines terapéutico-prácticos [46].

### **3.8 Epilepsia fármacorresistente (EFR)**

Aquella en la que no se han controlado todos los tipos de crisis tras tratamiento con 2 FAEs tolerados, apropiadamente elegidos y tomados de forma adecuada, bien en monoterapia o en combinación; entendiéndose como falta de control cuando aparezcan crisis a lo largo del último año o el paciente las sufra en un tiempo inferior a tres veces el intervalo entre crisis que mostraba antes de iniciar el tratamiento, eligiendo el periodo más largo [47]. En España, se confirmó la utilidad y operatividad de esta definición propuesta por la ILAE en el consenso RATE-España [48].

#### **4. Clasificación etiopatogénica**

**4.1 Epilepsias de causa genética (en lugar de *idiopática*):** su origen se encuentra en una alteración genética conocida o presumida.

**4.2 Epilepsias de causa estructural/metabólica (en lugar de *epilepsia sintomática*):** su origen se encuentra en una alteración estructural o metabólica que en estudios se ha demostrado asociadas a un incremento del riesgo de padecer epilepsia.

**4.3 Epilepsias de causa desconocida:** el origen no es posible determinarlo.

**4.4 Síndromes electroclínicos:** complejo de hallazgos clínicos, síntomas y signos que, todos en su conjunto, determinan una alteración clínica definida y reconocible.

**4.5 Constelaciones epilépticas:** un conjunto de entidades, que sin llegar a ser definidas como síndromes electroclínicos, presentan ciertas características clínicas con lesiones subyacentes específicas u otras causas etiológicas. Su importancia radica en que pueden ser susceptibles a tratamiento quirúrgico.

**4.6 Encefalopatías epilépticas:** la propia actividad epileptiforme contribuye a que se produzca una alteración cognitiva severa y de comportamiento, con la posibilidad de empeorar con el tiempo.

**4.7 Epilepsia refractaria:** aquella en la cual se ha producido el fracaso a dos FAEs, en monoterapia o politerapia, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis. Es decir, libre de crisis durante un período, como mínimo triple al mayor intervalo intercrisis pretratamiento o 12 meses, lo que sea mayor [49].

## 5. Historia natural

La historia de la epilepsia es un proceso largo, a la vez que atrayente. La información de la que disponemos en los s. XX-XXI sobre esta enfermedad ha aumentado de manera exponencial, permitiendo al neurólogo realizar un uso más racional y eficaz de las opciones diagnóstico-terapéuticas de las que dispone.

La descripción semiológica de las crisis epilépticas se conoce bien desde hace varios siglos. Sin embargo, la historia natural de la enfermedad, la probabilidad de remisión, los posibles factores pronósticos, el riesgo de recurrencia o el desarrollo de una farmacoresistencia son preguntas que aún carecen de una respuesta con base científica, es decir, no disponemos de suficientes datos sobre el curso natural de la epilepsia. Disponemos de dos tipos de estudios poblacionales con enfoques y resultados bien distintos debido al contexto en el que se han elaborado:

1. La mayoría de los trabajos publicados en los países desarrollados han demostrado que la visión pesimista sobre la epilepsia (como una enfermedad crónica caracterizada por ausencia de control de las crisis) es una creencia falsa. De hecho, la tasa de remisión prolongada con tratamientos, según diferentes estudios, está en torno al 70% [50]. Estos estudios epidemiológicos (prospectivos o retrospectivos, tanto hospitalarios como poblacionales), debido a las cuestiones éticas ya planteadas, realizan un seguimiento de pacientes que mantienen un tratamiento. Todos ellos, aún con las diferencias y limitaciones que los caracteriza (según el tipo de diseño) obtienen el mismo resultado: a) más de la mitad de los pacientes tratados con FAEs presentan periodos prolongados sin crisis [51], b) la mitad de los pacientes no tratados tras una primera crisis generalizada tónico-clónica (CGTC) no vuelven a presentar otra [52] y c) el retraso en el inicio de la epilepsia no empeora el pronóstico a largo plazo [50]. Ahora bien, sí existen diferencias en cuanto a la hora de decidir iniciar o no tratamiento tras una primera crisis y si esto mejora el pronóstico de recurrencia de crisis [50,53]. Se propone individualizar cada caso según la etiología, los resultados del EEG o la historia de crisis febriles ,entre otros

factores aún por definir. En conclusión, al menos, el 60% de los pacientes de reciente diagnóstico alcanzarán cifras de remisión de crisis prolongadas tras comenzar tratamiento. De éstos, el 70% lograrán retirar el tratamiento en algún momento de su vida; y el 70% de los que lo suspendan no sufrirán una nueva crisis (es decir, el 30% en total) [50]. Finalmente, sólo el 30% de los pacientes tratados desarrollarán una fármacorresistencia [54].

2. Los estudios epidemiológicos realizados en los países subdesarrollados dan información y nos acercan a la evolución espontánea de la epilepsia, debido a la gran dificultad existente en el diagnóstico de la enfermedad y retraso en el inicio del tratamiento en la mayoría de los casos o incluso ausencia del mismo [2]. A pesar de las implicaciones en la morbimortalidad que supone dichas condiciones, según distintos autores, la remisión completa, es decir sin tratamiento, ocurre tras 1-2 años con una cifra variable entre el 20 y 40% de los casos de epilepsia en países en vías de desarrollo [55].

En la revisión que hace Kwan y Sander [50] exponen que la historia natural de la epilepsia puede diferenciarse en tres categorías evolutivas:

1. Pronóstico excelente: pacientes que presentan una remisión duradera, incluso tras retirada del FAE en monoterapia y a dosis relativamente bajas. Representan el 30% de los pacientes con diagnóstico de epilepsia “benigna” (ej. la epilepsia rolándica).
2. Pronóstico relativamente bueno: pacientes que presentan un control de las crisis manteniendo un tratamiento indefinido con FAEs en politerapia. Representan el otro 20-30% de pacientes con epilepsia benignas (ej. la epilepsia mioclónica juvenil).
3. Pronóstico malo: pacientes sin llegar a conseguir un control de las crisis a pesar de recibir tratamiento adecuado. Representan el 30% de pacientes fármacorresistentes con una epilepsia secundaria (debido a esclerosis mesial, displasia cortical etc.).

Entre los factores predictores de EFR se especula: a) el inicio precoz (<2 años), b) las crisis generalizadas frecuentes, c) el fracaso de la monoterapia [56, 57], d) la evidencia de un daño cerebral, e) las crisis sintomáticas, f) las anomalías persistentes en el EEG, g) un bajo coeficiente intelectual o g) las crisis de ausencia atípicas. Estudios recientes investigan la posible relación entre anomalías genéticas y el desarrollo de una EFR [58].

Respecto el riesgo de recurrencia tras una primera crisis, Hauser et al (1998) [59] realizan un estudio en el concluyen que tras una primera crisis el riesgo de recurrencia se estima en el 33%, mientras que aumenta a un 73% tras sufrir el segundo ataque y tras el tercero hasta un 76%. El tiempo mayor de riesgo de recurrencia, tal y como ya mencionamos, se encuentra dentro del primer año, y mayoritariamente en los primeros 6 meses. Estos datos son similares a estudios posteriores [53,60,61].

## **6. Epidemiología**

Tal y como apuntamos al inicio, la epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes. Si nos centramos en los países desarrollados, en concreto, en Europa se estima que afecta a 6 millones de personas y otros 15 millones son susceptibles de padecer epilepsia en algún momento de su vida. Los estudios realizados en los países desarrollados se basan en datos, registros médicos y entrevistas personales. Así disponemos de información gracias a los estudios de prevalencia de *Rochester Minessotta* (1993 y 2011) [62, 63], en los cuales, se estima que está, aproximadamente, en torno el 4 a 10 por 10.000 habitantes. Entre el 1,5-5% de la población tendrá una crisis a lo largo de su vida. Respecto el sexo, la epilepsia predomina en los varones. En cuanto a la semiología, las crisis focales (con o sin generalización) son las más frecuentes [64], seguidas de las crisis tónico-clónicas generalizadas. Se han realizado otros estudios poblaciones en distintos países europeos como, Inglaterra [65], Noruega [66] Italia [67], Estonia [68], España [54], Suecia [69], Islandia [70], Finlandia [71], Dinamarca, [72] Croacia, [73] Francia [74], Rusia [75].

En España, entre 360.000 y 400.000 de personas padecen epilepsia con una incidencia anual entre 31-57 casos/100.000 habitantes (entre 12.400 y 22.000 nuevos casos por año), lo que supone un coste alrededor de 5% del presupuesto total de Sanidad (datos del año 2000) [76]. Estudios de prevalencia en adultos han sido llevados a cabo por autores como Luengo et al (2001) [77], y en la infancia por Durá-Travé (2008) [78] u Ochoa (1991) [79], entre otros [80]. Respecto adolescentes, también encontramos el trabajo de Benavente (2009) [81]. Esta variabilidad de edad de la población a estudio, asociado a una diferencia metodológica, junto con la diversidad geográfica dificultan el análisis comparativo de los resultados entre los grupos españoles. La mayoría de autores realizan estudios de prevalencia basándose en cuestionarios validados que se pasan a pacientes que son atendidos en ambulatorios de una determinada área sanitaria [77,79,81], mientras que otros optan por un estudio prospectivo en pacientes ya diagnosticados de epilepsia [78] o, incluso, hay autores que recogen los datos de forma retrospectiva de pacientes epilépticos hospitalizados [80].

La mayoría de los estudios de prevalencia de epilepsia en los países subdesarrollados se basan en estudios de encuesta, donde en la mayoría de los casos no se trata. Así disponemos de información de países como Tanzania, Kenia, Benin, Etiopía, Ecuador, Camboya, Lao, Camerún, la India o Pakistán donde la prevalencia ajustada a la edad es muy variable. Burneo en el año 2005 hizo una revisión del tema en Latinoamérica [82].

En el resto del mundo también se han realizado estudios como en China [83], Turquía e, incluso, países árabes. Angalakuditi (2011) realiza una extensa revisión de la literatura publicada en todos los países en vías de desarrollo [3].

Para concluir, destacar que existe una gran variabilidad de cifras entre los países desarrollados y subdesarrollados que pueden deberse a factores etiológicos, endémicos, accesibilidad a recursos preventivos y sanitarios; así como la disparidad de metodologías y criterios empleados en los diferentes estudios.

En nuestro medio, a pesar de ser una de las enfermedades neurológicas más prevalentes, existe una escasez de información y por eso pensamos que este trabajo puede ser relevante (tal y como ya explicamos previamente).

## 7. Epilepsia y Edad

Las crisis epilépticas pueden aparecer por múltiples causas, pero según la edad de inicio de las mismas predomina una etiología u otra [84]:

<b>TABLA I</b>
<b>1. En recién nacidos y menores de 1 mes [85]</b>
Hipoxia perinatal
Hemorragia intracraneal
Infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC)
Alteraciones genéticas, metabólicas o del desarrollo
Trastornos metabólicos
Traumatismos craneoencefálicos (TCE)
<b>2. En niños de 1 mes a 12 años [63, 86]</b>
Crisis febriles
Alteraciones genéticas y enfermedades neurodegenerativas cerebrales
Infecciones del SNC
TCE
Tóxicos y defectos metabólicos
Idiopáticas
<b>3. En adolescentes entre 12-18 años [87]</b>
TCE
Idiopáticas
Genéticas y enfermedades neurodegenerativas
Tumores
Consumo de tóxicos
Infecciones
<b>4. En adultos jóvenes entre 19-25 años [88]</b>
TCE
Ingesta o abstinencia de tóxicos/alcohol
Tumores
Idiopática
<b>5. En adultos mayores de 25 años [90]</b>
Enfermedad cerebrovascular
Tumores [91]
Ingesta o abstinencia de tóxicos/alcohol
Alteraciones metabólicas: hipoglucemias, uremias, etc. [92]
<b>5. En mayores de 65 años [93, 94]</b>
Enfermedad cerebrovascular [95]

En el estudio Rochester Min 1993 [96] y posteriormente en 2011 [97] se describe una población y el riesgo de padecer epilepsia. Según estos estudios, entre las etiologías de las crisis de novo se encontraría: la mayoría idiopáticas o criptogénicas (en torno al 65%), seguido de la vascular (11%), congénitas (8%), traumatismos (5%), neoplasias (4%), enfermedades degenerativas (3,5%), infecciones (2,5%). Según vemos en la tabla I, existe una distribución de la etiología más frecuente por edades según diferentes estudios. Así la epilepsia sintomática predomina en la infancia, la idiopática en la adolescencia, en los adultos jóvenes los tumores o los TCE y en los > 65 años la enfermedad cerebrovascular.

## **8. Discapacidad**

Tal y como hemos visto, el 30% de los pacientes con epilepsia son fármacorresistentes, lo que supone un gran impacto socio-sanitario [98]. La persistencia de las crisis y la influencia de los FAEs en la capacidad cognitiva suponen una limitación en el desarrollo de las actividades diarias de los pacientes; así como, en su inserción educacional, social y laboral [99,100]. Esto supone una pérdida de calidad de vida y aumento de la morbimortalidad [101]. En el estudio ESPERA, que realiza Villanueva et al (2013), se evalúa el impacto económico y sobre la calidad de vida de la epilepsia focal fármacorresistente [54]. Concluye que los pacientes con una epilepsia controlada perciben igual calidad de vida que las personas sanas. Sin embargo, en el caso de EFR la imposibilidad para conducir, los problemas laborales o educacionales y la dependencia a los fármacos son factores que influyen de manera sustancial en la calidad de vida de estos pacientes a nivel individual. Estas circunstancias terminan provocando su propio aislamiento social y la aparición de trastornos afectivos y de depresión [102]. Todo esto repercute a nivel socio-sanitario con un gran carga económica para la sociedad, ya sea española o en otros países desarrollados. Estos pacientes presentan un nivel educativo bajo, con mayor probabilidad de pertenecer a la población laboralmente inactiva. Consumen recursos sociales al precisar incluso

su institucionalización [103]. El coste farmacológico asciende a grandes sumas y en muchas ocasiones también precisan hospitalizaciones prolongadas. En este contexto, el tratamiento farmacológico representa el 72% de los costes directos, que incluye además de los fármacos, la hospitalización de enfermos por sus complicaciones como *status*, visitas médicas, psicoterapia y cuidados de estos pacientes para evitar que sufran daños por caídas. Añadir que los costes indirectos representan el 24% (incapacidad laboral, complicaciones médicas no neurológicas como neumonías aspirativas o fracturas por las caídas). El 4% restante serían los costes directos no sanitarios (necesidad de cuidadores remunerados).

## **9. Comorbilidad psicopatológica**

Se han publicado numerosos trabajos que evidencian una mayor prevalencia de alteraciones psicopatológicas en la población epiléptica con respecto la general [9]. Christofedo Jakob (1866-1956) en 1908 describe por primera vez que el circuito compuesto por un conjunto de estructuras nerviosas que incluyen al hipocampo son responsables del control de las emociones [104]. Inicialmente denominado “cerebro visceral”, con el tiempo se van definiendo mejor todas las estructuras implicadas en este circuito. Así, James Papez (1883-1958) en 1937 amplía este circuito e involucra también a los cuerpos mamilares, núcleos anteriores del tálamo, corteza singular e hipocampo (esto es el conocido “circuito de Papez”) [105]. Finalmente será en 1952 cuando Paul D. MacLean (1913-2007) durante sus investigaciones sobre la epilepsia psicomotora introducirá el término “sistema límbico” y describirá sus implicaciones en esta enfermedad [106]. Actualmente, se investiga la implicación que tiene el aumento de células aberrantes en el giro dentado del hipocampo como origen de la epilepsia del lóbulo temporal [9]. Se sabe, que cuando el foco irritativo se encuentra en el lóbulo temporal, éste tiene una gran facilidad para difundir a estructuras del sistema límbico y corteza vecina. De ahí que sean típicas la sensación de miedo como aura de la epilepsia temporal medial (ETM), mientras que las psíquicas y auditivas

o incluso visuales (que podrían llegar a confundirse con alucinaciones) aparecen con más frecuencia en la epilepsia temporal lateral (ETL). También se reconoce que existe una alta prevalencia de psicosis en la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) [107]. Se postula, pues que ambas enfermedades tiene una base común originada en las alteraciones del circuito límbico y sus conexiones [108]. El lóbulo frontal también tiene una importante función en control de la conducta. Un daño en esta área puede provocar que el paciente presente un importante déficit en sus capacidades sociales y conductuales asociado al desarrollo de una epilepsia focal frontal.

En conclusión, se calcula una prevalencia entre el 19 hasta el 80% de alteraciones psiquiátricas dependiendo del tipo y la severidad de la epilepsia. La ELT es la que tiene una mayor prevalencia de alteraciones psicopatológicas asociadas. Mientras que los trastornos del humor, como la depresión, puede asociarse a cualquier tipo de epilepsia focal; y la ansiedad a un comienzo temprano de las crisis y mayor frecuencia de las mismas [109].

## **10. Migralepsia**

La migraña y la epilepsia son dos enfermedades crónicas cuya asociación es compleja, pero distintos estudios reconocen que pueden compartir algunos mecanismos fisiopatológicos y/o bases genéticas que explicarían su frecuente asociación en un mismo paciente [110]. Así por ejemplo, mutaciones del gen CACNA IA pueden producir migraña hemipléjica familiar o epilepsia generalizada idiopática [111]. Además, en estudios epidemiológicos se ha demostrado la fuerte asociación entre migraña y epilepsia rolándica [110]. Volvemos, pues, a la hipótesis de una misma susceptibilidad genética como base para dicha asociación. Se postula que podrían diferenciarse 3 tipos de relación epidemiológica: a) tanto la migraña como la epilepsia son dos enfermedades con relativa alta prevalencia en la población general, por lo que su coexistencia en un paciente podría ser casual, b) en algunos casos se ha demostrado que comparten una misma

mutación genética, explicando así su sinergia y c) los dos trastornos están relacionados causalmente de manera que uno desencadena el otro y viceversa.

Además de la relación epidemiológica, ambas son enfermedades crónicas que se manifiestan con ataques episódicos con síntomas comunes: cefalea, vómitos, disminución del nivel de conciencia, alucinaciones visuales etc. En numerosas ocasiones los cuadros clínicos se superponen, de tal manera, que es difícil realizar un diagnóstico diferencial entre ambos. Respecto los hallazgos en el EEG, es frecuente encontrar alteraciones en pacientes con migraña. Durante el aura migrañosa puede aparecer un enlentecimiento focal, descargas periódicas epileptiformes lateralizadas (PLEDS) o actividad rítmica occipital [112]. Finalmente, también se han encontrado anomalías transitorias en el parénquima cerebral en estudios con RNM en pacientes con migraña o epilepsia [113,114].

En 1960, por primera vez se usa el término migralepsia para describir un caso de migraña oftálmica seguida de síntomas típicos de una crisis epiléptica. En el 2004 se acepta y codifica este término (1.5.5) en la nueva Clasificación Internacional de Cefaleas (ICHD-2) [115] y se define como una crisis epiléptica que ocurren durante o hasta 1 hora después de un episodio de aura migrañosa [116]. Como consecuencia de los hallazgos descritos, en los últimos años, ha resurgido el interés por el término “*migralepsia*” con intentos por redefinir el mismo [116,117]. No obstante, al ser una entidad poco frecuente se sigue cuestionando su verdadera existencia.

## **11. Epilepsia y mujer**

La atención integral al paciente epiléptico debe incluir la condición de mujer y sus propias características intrínsecas a su condición para poder proporcionar el tratamiento, la información y educación adecuada. El tratamiento de la mujer con epilepsia debe tener en cuenta el efecto de las hormonas reproductivas sobre las crisis; así como el impacto de los fármacos antiepilépticos en los métodos anticonceptivos, el embarazo o la lactancia. Las mujeres epilépticas tienen riesgos

de padecer ciertos trastornos endocrino-reproductores, ciclos anovulatorios y ovarios poliquísticos como efectos secundarios de ciertos FAEs, como el ácido valproico. Además, se conoce que ciertos síndromes epilépticos afectan preferentemente a las niñas y mujeres por tener una base genética con herencia dominante ligada al cromosoma X como son el síndrome de Aicardi, de Rett, Incontinentia pigmenti, e incluso ciertos tipos de disgenesias corticales [118]. Respecto los síndromes de inicio en la infancia, el *petit mal infantil* tiene una mayor prevalencia en la población femenina [119] al igual que ocurren en las epilepsias fotosensibles [120]. La influencia de las hormonas sobre la epilepsia cobra importancia con la menarquia. Así, se describe un tipo de epilepsia denominada “*catamenial*” [121] que hace referencia a un aumento de crisis en momentos específicos del ciclo menstrual y se produce como consecuencia de los cambios hormonales durante el mismo. Gracias a diferentes estudios se conoce el efecto proconvulsivante de los estrógenos y el anticonvulsivante de la progesterona [122]. La frecuencia de este tipo de epilepsia es extremadamente variable y depende de los criterios usados para definirla [123].

## **12. Estigma social**

Recientemente, en el año 2013, se publicó en España el “libro blanco de la epilepsia en España” [124]. Este libro refleja el conocimiento sobre la epilepsia que tiene la población general española en la actualidad. Destaca que el 95% conoce la enfermedad, pero a su vez denota una gran carencia de información real sobre su etiopatogenia, síntomas e implicaciones. El 72% piensa que es una enfermedad incurable y produce un sentimiento de miedo en el 31% de los encuestados. En el año 2004, en el Reino Unido, se llevó a cabo un estudio similar [125]. En ambos se demuestra que, aunque el conocimiento ha mejorado y existe una actitud favorable a no ocultar la enfermedad, más de la mitad de los encuestados piensan que los epilépticos sufren marginación o rechazo social. Por ello tendrían menos oportunidades para mantener una vida normal y una menor accesibilidad a los trabajos (sin poder, por tanto, desarrollar su aspecto

profesional). Estos estudios de encuestas poblacionales muestran también que existe un gran desconocimiento sobre temas legales y de seguridad [126]. En la legislación vigente en el BOE nº 220/2010 se describen las restricciones existentes en materia de conducción cuando se ha sufrido una crisis epiléptica en el último año, En cuanto a las limitaciones profesionales, también quedan prohibidos el acceso a determinados trabajos que puedan poner en peligro la vida del paciente epiléptico o la de otros sujetos en base a la Ley 31/1995 en su artículo 25.1, párrafo 2. De esta manera no está permitido desempeñar profesiones como la de piloto, militar, policía o bombero. Aunque, por otro lado, gracias al artículo 35 de la Constitución Española el trabajo es un deber y derecho social y según el artículo 14 la persona con epilepsia no puede ser discriminada. Por lo que en la Ley referida de Prevención de riesgos laborales, ningún trabajador puede ser discriminado y los empresarios han de garantizar la protección de los trabajadores. Esto contrasta con la evidencia de que los pacientes epilépticos es un colectivo en el que el desempleo es 2-3 veces mayor con la población general [127], a pesar de que absentismo laboral es inferior al de pacientes con otras enfermedades crónicas.

En definitiva, la integración laboral es el paso más importante para la integración social.

### **13. Supervivencia**

La epilepsia es una enfermedad que puede aparecer en cualquier momento de la vida, tal y como ya hemos visto. La supervivencia de los pacientes epilépticos va a depender de factores intrínsecos de la propia enfermedad, pero también de factores externos. Hay estudios que muestran unas tasas de mortalidad de 2.7-6.9 per 1,000 persona-año [128]. Es decir, por un lado, la etiología de la crisis, el tipo de crisis, la frecuencia y la respuesta a tratamientos son determinantes a la hora de evaluar el riesgo de muerte prematura [129]. Según autores como Bak et al (2000) se estima que este riesgo se sitúa entre 2-3 veces mayor que la población general [130]. Entre las causas intrínsecas, más frecuentes, se encuentran las

epilepsias sintomáticas de etiología tumoral o enfermedad cerebrovascular [131]; pero también, las epilepsias idiopáticas. El síndrome de muerte súbita (SUDEP) y el status epiléptico son indicadores de que la epilepsia, por sí misma, conlleva un riesgo de muerte precoz. Entre los factores extrínsecos encontramos que las fracturas o las neumonías aspirativas (en el contexto de crisis tónico-clónico generalizadas) son causas frecuentes de hospitalización que ponen en riesgo la vida del paciente. Además, la politerapia en la EFR determina que estos pacientes sean susceptibles de sufrir mayor número de efectos adversos (p. ej. brotes psicóticos o síndrome de Steven-Johnson, entre otros) [132]. Simplemente, el aumento de somnolencia derivada de la politerapia disminuye el nivel atencional, que podría resultar en accidentes domésticos o laborales durante la realización de las actividades diarias. La comorbilidad psicopatológica asociada a la epilepsia, también, es un factor muy influyente. Numerosos estudios demuestran un aumento del riesgo de suicidio en pacientes con epilepsia [133]. En la revisión que hace Forsgren et al (2005) no encuentra diferencias en las tasas de mortalidad entre diferentes países desarrollados, mientras que los factores que ya hemos comentado son los más influyentes en cuanto al riesgo de muerte prematura [134]. La supervivencia relativa (SR) tras el diagnóstico de epilepsia en la población infantil se sitúa en el 91%, 85%, 83% a los 5, 10 y 15 años respectivamente. La tasa de mortalidad más alta se encuentra en pacientes afectados de retraso mental o parálisis cerebral desde el nacimiento (ratio mortalidad estandarizada entre 7 y 50); o bien, en la epilepsia de inicio tardía (< 75 años). El mayor riesgo de mortalidad se encuentra entre 2-14 años tras el diagnóstico de epilepsia, según diferentes estudios. La causa más frecuente de mortalidad en los ancianos son las comorbilidades (tumor, enfermedad cerebrovascular o neumonía); mientras que en niños, adolescentes y adultos jóvenes es el SUDEP (con una frecuencia 24 veces superior a la población general)[135].

Ahora bien, si los estudios se desarrollan en países subdesarrollados [136] hay que añadir, como factor de riesgo para muerte prematura, la limitación que existe al acceso de los recursos sanitarios, y por tanto, la ausencia de tratamiento en la población epiléptica [5].

## 14. Aproximación terapéutica

A la hora de iniciar cualquier FAE se debe tener en cuenta sus principios farmacológicos de mecanismo de acción y farmacocinética para optimizar y adecuar el tratamiento al tipo de crisis, síndrome epiléptico, características demográficas y comorbilidad del paciente [137].

El uso de modelos animales ha permitido el avance en el conocimiento de la fisiopatología de epilepsia y, por tanto, el descubrimiento de nuevos fármacos [138]. Las vías de investigación pueden dividirse en tres tipos: a) modificación de los fármacos clásicos, buscando mejorar su relación eficacia/toxicidad, b) actuación sobre la balanza excitatoria/inhibitoria, c) mecanismos de acción diversos parcialmente desconocidos.

Con estas premisas, los FAEs comercializados tiene como mecanismo de acción: a) la inhibición o bloqueo de los canales de sodio, b) la inhibición de los receptores glutamérgicos NMDA, AMPA y kainato, c) la inhibición o bloqueo de los canales del calcio, d) la potenciación de los receptores gabárgicos GABA-A y GABA-B, e) al anterior se suma efectos sobre la proteína de membrana de las vesicular sinápticas SV2A, favoreciendo la liberación de los neurotransmisores que está en su interior.

En una breve revisión de los últimos 150 años [139]:

- En el S. XIX se realiza el descubrimiento de los bromuros
- 1912-1937: fenobarbital (PB), mefobarbital.
- 1938-1945: fenitoina (PHT), mesantoina, phenurona, fenacetilurea, primidona (PRM).
- 1950: trimetadiona, etosuximida (ESM), ACTH.
- 1960: carbamacepina (CBZ), ácido valproico (VPA).
- 1970-90: diacepan, clonacepan (CLZ), nitracepan, clobazam (CBZ).

A partir de 1993, las agencias reguladoras de la medicación aceptan el uso en ensayos clínicos o aprueban el uso de 10 nuevos fármacos [140]. Pero, son pocos los estudios comparativos entre estos nuevos fármacos. La mayoría se conforman con obtener evidencias de “no inferioridad” respecto los clásicos [141]. Resaltan el beneficio de su farmacocinética para evitar interacciones y disminuir los efectos adversos que redundaría en una mejora de la calidad de vida de los pacientes, sobre todo si estamos frente a una EFR. La eficacia de un FAE viene definido por: a) la reducción > 50% de la frecuencia de crisis y b) la tolerabilidad en el porcentaje de pacientes en que el FAE ha tenido que suspenderse por aparición de efectos adversos.

Estos fármacos, que se conocen como de segunda y tercera generación (tal y como ya comentamos), se pueden clasificar en función de su mecanismo de acción en los siguientes grupos:

1. FAEs que actúan principalmente sobre canales iónicos: CBZ, Lamotrigina (LTG), Oxcarbacepina (OXC), pregabalina (PGB), etosuximida (ESM), zonisamida (ZNS), rufinamida (RFM), lacosamida (LCM), eslicarbacepina (ESL), retigabina (RTG), perampanel.
2. Antiepilépticos que actúan principalmente como potenciadores gabaérgicos: CBZ, CLZ, PB, tiagabina (TGB), vigabatrina (VGB).
3. Antiepilépticos que actúan por otros mecanismo: levetiracetam (LEV).

El conocimiento de los mecanismos de acción de cada FAE es importante a la hora de seleccionar su uso en bi y politerapia [142]; ya que pueden conseguirse sinergias que mejoren su acción antiepiléptica [143], o bien, potenciar sus efectos adversos. La ILAE publica actualizaciones de las guías sobre [144,145] el uso racional de los FAE tanto en monoterapia como politerapia o en situaciones especiales (p. ej. HIV, embarazo, anciano etc.) [146]. Aunque existen pocos estudios comparativos entre monoterapia y politerapia, la experiencia clínica muestra que el tratamiento con un solo FAE es efectivo en el control de las crisis en la mayoría de los casos. Esto facilita el cumplimiento y disminuye la posibilidad

de aparición de efectos adversos. Nuevos fármacos con una sola toma (p. ej. La ESL) ayudan a conseguir este objetivo de mejora en la adhesión terapéutica.

Cuando nos encontramos con pacientes que padecen una EFR, existen terapias alternativas como la cirugía de la epilepsia, cuyo objetivo es la eliminación o una disminución de las crisis. Se intenta realizar una resección de la zona epileptógena sin provocar déficits cognitivos ni visuales al paciente. Es lo que se denomina *cirugía resectiva*. Los pacientes candidatos deben ser cuidadosamente seleccionados y estudiados con las modernas técnicas disponibles en una Unidad de Cirugía de la Epilepsia. Además de cumplir los criterios de EFR, la evaluación prequirúrgica debe demostrar la localización de la zona epileptógena, su accesibilidad quirúrgica y que el paciente podrá sufrir secuelas aceptables. Por eso, en principio, no son candidatos los pacientes con enfermedades neurodegenerativas (excepto en el caso de encefalitis de Rasmussen), ni aquellos que presenten comorbilidades psiquiátricas (o no neurológicas) que comprometan la vida del paciente. Diferente es el caso en que se busca la disminución de la frecuencia en las crisis epilépticas con técnicas como la *cirugía paliativa* (ej callosotomía, resecciones subpiales múltiples etc.), la *radiocirugía gamma*, la *estimulación del nervio vago* y las novedosas *técnicas en estimulación cerebral profunda*.

Para finalizar, mencionar que tampoco existe un consenso definitivo de cuándo y cómo [147] retirar los FAE en un paciente libre de crisis. La decisión se basa en estudios prospectivos antiguos, aunque se publiquen guías con recomendaciones para la práctica diaria [148,149]. Como ya hemos visto, aproximadamente, dos terceras partes de los pacientes con epilepsia tratada entran en una remisión prolongada de sus crisis. Sin embargo, el riesgo de recurrencia es mayor en estos pacientes, comparados con los que continúan con el tratamiento de forma indefinida y, sobre todo, durante el primer y segundo año [50,150]. Es decir, que dicha decisión se ha de tomar de forma individualizada y consensuada con el propio paciente. Se han de tener en cuenta ciertos factores que podrían influir en un aumento del riesgo de crisis como son: la necesidad de politerapia, la presencia de un EEG patológico, la presencia de varios tipos de crisis, las

lesiones en la RNM, la edad de inicio de las crisis (<16 años<60 años) o padecer un síndrome epiléptico, entre otras [151,152].

## **OBJETIVOS**

## OBJETIVOS

Los datos epidemiológicos que disponemos sobre la epilepsia en España son muy heterogéneos. Existen pocos trabajos publicados [76-81] y sus resultados son discordantes, a causa, fundamentalmente, de la ausencia de acuerdo en la definición de conceptos básicos en epilepsia. La ILAE ha publicado varias clasificaciones de las crisis epilépticas y los síndromes, en un intento de consensuar criterios diagnósticos [43]. Pero, aún hoy en día, el diagnóstico depende de las habilidades y la experiencia clínica del médico, así como de la calidad de la información aportada por testigos que presencian las crisis.

Por otro lado, la identificación de factores de riesgo y las medidas epidemiológicas empleadas en los diferentes estudios difieren y son fuente de confusión. Los estudios publicados suelen incluir datos de incidencia y prevalencia de la epilepsia, pero apenas hay datos de incidencia y prevalencia por tipos de crisis y síndromes.

También es posible que la variabilidad de los resultados de los estudios se deba a la ausencia de búsqueda de atención sanitaria de pacientes epilépticos, bien por desconocimiento de la enfermedad, bien por miedo al rechazo social o laboral, bien por negativa propia.

Sin embargo, es importante obtener información epidemiológica sobre la epilepsia para poder:

- Definir la magnitud del problema en una comunidad y así poder establecer mejoras en la atención socio-sanitaria.
- Encontrar respuestas sobre etiología, predisposición genética, y otros factores de riesgo que puedan alertar sobre la necesidad de emprender campañas de prevención en la población, así como, líneas de investigación futuras enfocadas en la detección precoz de la población de riesgo de farmacoresistencia.
- Evaluar los tratamientos empleados en epilepsia y sus efectos adversos para poder elaborar guías con recomendaciones sobre el uso de fármacos antiepilépticos.

- Analizar los hábitos de vida, la escolaridad, estado civil, situación laboral y marcadores de calidad de vida de pacientes epilépticos, para poder establecer líneas de ayuda de integración socio-laboral en este colectivo.

### **1. Objetivo principal**

Conocer la situación real de un grupo representativo de enfermos epilépticos, desde la perspectiva epidemiológica siguiendo un protocolo establecido.

### **2. Objetivos secundarios**

- 2.1 Definir las características de los pacientes libre de crisis, respondedores o fármacorresistentes y los posibles factores que influyen en su evolución.
- 2.2 Analizar la evolución temporal en el empleo de los antiepilépticos.
- 2.3 Analizar la presencia y tipo de efectos adversos según tipo de antiepilépticos.
- 2.4 Analizar la supervivencia.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **MATERIAL**

### **1. Ámbito geográfico del estudio**

La provincia de Alicante (a 38°30' norte y 0°30' oeste a nivel del mar) es la provincia más meridional y menos extensa de la Comunidad Valenciana. Limita al oeste con las provincias de Murcia y Albacete, al norte con Valencia y al este con el mar Mediterráneo. Su capital es la ciudad de Alicante, que se encuentra a una distancia aproximada de 166 km de Valencia (la capital de la Comunidad Autónoma). Según los datos del Instituto Nacional de estadística (INE), con fecha de 2007, la población de Alicante asciende a 1.825.264 habitantes, el 37,4% de la Comunidad Valenciana y 4% a nivel nacional. Lo que la sitúa en la séptima provincia de España por número de habitantes. El número de habitantes por km<sup>2</sup> asciende a 313,8, más de tres veces la densidad media del país (89,3 hab./km<sup>2</sup>). Alicante se divide en 141 municipios, de los cuales, la mayoría de ellos constan de más de 10.000 habitantes (sobretudo los del litoral y determinados municipios del interior y sur de la provincia, que albergan núcleos de elevada actividad económica)<sup>1</sup>. Las ciudades de Alicante y Elche superan los 100.000 habitantes (322.673 y 222.422 respectivamente). Alicante ha sufrido un intenso proceso de concentración de la población desde 1900, aunque en menor medida que en el resto de España. El fenómeno de envejecimiento global de la población también es un fenómeno compartido por la provincia de Alicante, llegando a representar el 16,7% de la población. Respecto el nivel educativo, los datos disponibles, con fecha de 2001, muestran que el 9,1% de la población ha llegado a cursar estudios universitarios (porcentaje algo menor que en el resto de España que asciende hasta el 12,6%). La capital ocupa el tercer puesto con un 14,9%, superada levemente por la ciudad de Sant Joan d'Alacant (16,3%). En relación a la movilidad de la población por municipios, la presencia de población extranjera ha aumentado drásticamente desde principios del s. XX. En el año 2007, Alicante es la provincia de España con mayor porcentaje de inmigrantes extranjeros (23,1%).

---

<sup>1</sup> Información proporcionados por la fundación BBVA sobre los datos del INE ([www.fbbva.es](http://www.fbbva.es))

También se objetiva una mayor presencia relativa de personas procedentes de otras provincias del país (21,2%).

## **2. Ámbito sanitario del estudio**

El Departamento de Salud Alicante-Hospital General cuenta con ámbito de cobertura establecido por la Orden de 27 de Diciembre de 1993 de la Conselleria de Sanitat i Consum, por la que se delimita el mapa sanitario de la Comunitat Valenciana (D.O.G.V nº 2.175, de 30-12-95) y se establece como población de referencia al departamento 19.

El Departamento atiende a las poblaciones de Alicante, Agost, Monforte del Cid y Sant Vicent del Raspeig y a las partidas del municipio de Alicante de Moralet, Verdegás, L Alcoraia, La Canyada, El Rebolledo y Villafranqueza.

Los centros de atención son:

- Hospital General Universitario de Alicante.
- Centro de Especialidades Babel.
- C.S. Agost.
- C.S. Babel.
- C.S. Ciudad Jardín.
- C.S. Florida.
- C.S. Los Ángeles
- C.S Monforte.
- C.S. Parque Lo Morant
- C.S. San Blas.
- C.S. San Vicente 1.
- C.S. San Vicente 2.
- C.S Campoamor.

Consultorios Auxiliares de San Gabriel, Rebolledo, Villafranqueza, Colonia Santa Isabel y La Canyada.

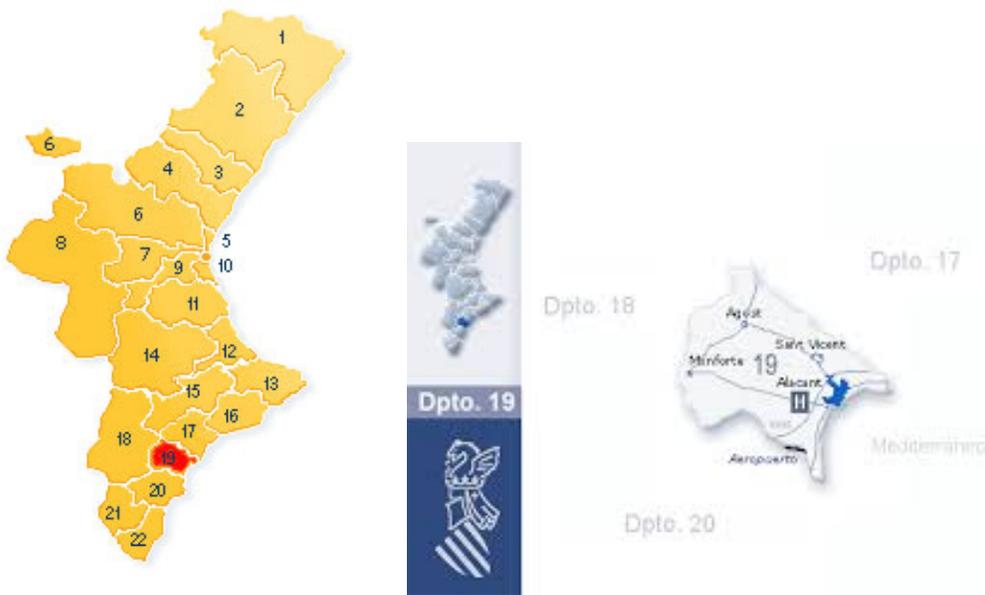
Junto todo a lo anterior, al Hospital General Universitario de Alicante acuden pacientes de toda la provincia, al contar dicho hospital con gran cantidad de servicios que son de referencia provincial.

<b>Servicios y Unidades de referencia a nivel provincial:</b>		
Cirugía Vascolar	Hematología	COT columna
Cirugía Cardíaca	Nefrología	COT infantil
Cirugía Cardíaca Infantil	Hospital de día pediátrico	Unidad de lesiones de Plexo Braquial (a nivel nacional)
Neurocirugía	Cirugía Bariátrica	Oncología infantil
Cirugía Plástica	UCI neonatal	Unidad de Ictus

El Hospital dispone de 855 camas hospitalarias y atiende a las 10 zonas básicas de salud cubiertas por un total de 11 centros de atención primaria que cubren 323.707 habitantes<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Información obtenida de la memoria del HGUA 2006 ([alicante.san.gva.es](http://alicante.san.gva.es))



**Figura 7:** Áreas de Salud de la provincia de Alicante y Distribución geográfica del área de salud 19

El Servicio de Neurología se ubica fundamentalmente en la planta 8ªC del edificio de Hospitalización y en la 6ª planta de consultas externas. Tiene asignadas 31 camas de las 855 camas del hospital (4%), de ellas 13 en habitación doble y 4 individuales. Está compuesto por 8 facultativos, guardia de 24 horas localizada, con un programa de docencia postgraduada, contando con un Médico Residente por año.

### 3. Población del estudio

Los pacientes que componen el estudio fueron incluidos de forma consecutiva conforme acudían a la consulta monográfica de epilepsia procedentes del área de salud 19, siempre y cuando, cumplieren los criterios expuestos a continuación; y una vez rellenado el protocolo de la primera visita (el cual se expondrá con detalle más adelante).

#### **4. Período del estudio**

El estudio comienza en el año 1990 siendo los pacientes seguidos desde su momento de inclusión hasta el año 2007.

#### **5. Criterios de selección**

##### **5.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes de ambos sexos, a partir del primer año de vida sin límite de edad.
- Pacientes con crisis epilépticas o diagnóstico de epilepsia (según las clasificaciones de la ILAE 1981 y 1989<sup>3</sup>), con independencia del momento de inicio de las mismas, su frecuencia y de que recibiesen o no tratamiento.
- Los pacientes debían acudir personalmente a la primera consulta para que el neurólogo pudiera realizar una exploración neurológica física, así como la cumplimentación del protocolo (datos facilitados por el mismo paciente o su representante legal).

##### **5.2 Criterios exclusión**

- Pacientes con eventos epilépticos relacionados con trastornos metabólicos adquiridos.
- Pacientes que tras la anamnesis y estudio con pruebas complementarias no se puede alcanzar el diagnóstico de epilepsia.

---

<sup>3</sup> ANEXO 1:clasificación Internacional de las crisis 1981 y de la epilepsia 1989

## **MÉTODOS**

### **1. Tipo de estudio**

Cuando se diseña un estudio epidemiológico es fundamental, tanto escoger el tipo de estudio que sea adecuado para alcanzar el objetivo del mismo, como además, ser muy cuidadosos y rigurosos en su realización.

Los diferentes estudios epidemiológicos intentan describir las características y la frecuencia de un problema de salud, describir diferencias poblacionales, buscar la relación entre un factor de riesgo y la aparición de una enfermedad; para poder formular hipótesis y exploraciones tendentes a inferir causalidad, con la finalidad de mejorar su prevención y control; así como plantear futuras líneas de investigación.

Los estudios epidemiológicos en España sobre la epilepsia (una de las enfermedades crónicas más frecuentes) muestran datos muy dispares por diferencias metodológicas [54,77].

Desde este punto de vista, y según los objetivos planteados, el tipo de estudio elegido es el descriptivo, longitudinal, prospectivo. Este tipo de estudio, que reúne las características de observacional, permite la descripción de un grupo de enfermos pertenecientes a una región geográfica con datos obtenidos de forma prospectiva longitudinal, ya que se ha ido añadiendo información a lo largo de tiempo. Sus principales ventajas son: a) se garantiza un mayor rigor y homogeneidad en la recogida de información, b) permite generar nuevas hipótesis, pero siempre con cautela, ya que al no disponerse de grupo control, cualquier factor de riesgo puede ser un hallazgo casual.

### **2. Diseño del estudio**

El estudio pretende evaluar las características sociodemográficas, clínicas y evolución de pacientes diagnosticados de epilepsia que acuden a una consulta monográfica especializada de epilepsia durante 10 años.

Los datos se recogieron con una frecuencia de dos veces a la semana en la Consulta Monográfica de Epilepsia, sobre pacientes diagnosticados de epilepsia que fueron remitidos por primera vez desde atención primaria o por otros neurólogos. Se solicitó pruebas complementarias en todos los pacientes, excepto en aquellos casos cuya situación física lo impidiese (ej. retraso psicomotor severo con trastorno conductual asociado)

Posteriormente, fueron revisados semestralmente, o en el momento de sobrevenir un empeoramiento de la enfermedad (definido por un aumento del número de crisis), embarazo o aparición de efectos secundarios de la medicación desde su inclusión en el estudio.

### **3. Protocolo del estudio**

La finalidad del protocolo es la obtención homogénea de la mayor cantidad de datos relevantes para alcanzar resultados que sean estadísticamente significativos de acuerdo con nuestros objetivos. El protocolo elaborado está adaptado para su cumplimentación durante el acto médico de una consulta especializada con un tiempo por paciente de 20 min. y su posterior procesado informático.

#### **3.1 Protocolo de la primera visita<sup>4</sup>**

Consiste en un cuaderno de recogida de datos del paciente con 4 apartados:

- a) Epidemiológico: incluye la edad, sexo, estado civil, procedencia, actividad laboral, escolaridad, y hábitos del paciente (consumo de tabaco y alcohol). Respecto los antecedentes personales y familiares se han detallado los que pueden ser relevantes en la epilepsia (parentesco de epilepsia, parto complicado, enfermedades congénitas, metabólicas, vasculares, infecciosas, tumorales, degenerativas, psiquiátricas, traumatismo craneoencefálico, ingesta de fármacos no antiepilépticos y antiepilépticos).

---

<sup>4</sup> ANEXO 2: protocolo primera visita

- b) Aspectos clínicos: la sintomatología clínica se ha subdividido en una primera parte dirigida a conocer el motivo de consulta en una unidad especializada (primera crisis o nuevas crisis), la frecuencia de las crisis, su duración, tiempo transcurrido desde la última crisis, desencadenantes, edad inicio de la crisis; y una segunda parte donde se describe el tipo de crisis (motoras, sensitivas, parciales, complejas, generalizadas etc.)
- c) Aspectos diagnósticos con los hallazgos en la neuroimagen (TAC, RNM, otros) y neurofisiológicos en el EEG.
- d) Actitud terapéutica: descripción de los fármacos antiepilépticos en monoterapia o asociados, dosis empleadas y tipo de efectos secundarios.

### **3.2 Protocolo de las visitas sucesivas<sup>5</sup>**

Se recogen los datos de la fecha de la visita, el número de crisis, los FAEs que toma el paciente, los niveles plasmáticos, la adhesión terapéutica, y, los efectos adversos y, finalmente, si se realiza algún cambio en dosis de FAE, se retira o se inicia cambio.

### **4. Aspectos éticos**

Dado que se recoge información contenida en la historia clínica de forma anónima según la normativa vigente, no es necesaria la solicitud del consentimiento informado.

---

<sup>5</sup> ANEXO 3: protocolo visitas sucesivas

## 5. Estudio estadístico

### 5.1 Variables del estudio

Variable	Tipo de variable	Descripción
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre Mujer
Edad	Cuantitativa continua	
Edad de inicio de la epilepsia	Cuantitativa continua	
Tiempo de evolución de la epilepsia	Cuantitativa continua	
Estado civil	Cualitativa nominal politómica	Soltero Casado Viudo Otro
Tabaquismo	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
Nº de cigarros/día	Cuantitativa discreta	
Consumo de alcohol	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
Gramos alcohol/semana	Cuantitativa continua	
Escolarización	Cualitativa ordinal o cuasicuantitativa	No escolarizado Infantil Primaria Secundaria Bachillerato Superior
Rendimiento escolar	Cualitativa ordinal o cuasicuantitativa	Normal Mal rendimiento Apoyo psicopedagógico Educación especial
Antecedentes neurológicos	Cualitativa nominal politómica	Múltiples categorías
Presencia de antecedentes neurológicos	Cualitativa nominal dicotomizada	Sí No
Enfermedades psiquiátricas	Cualitativa nominal politómica	Múltiples categorías

Presencia de enfermedad psiquiátrica	Cualitativa nominal dicotomizada	Sí No
Enfermedades no neurológicas	Cualitativa nominal politómica	Múltiples categorías
Presencia de enfermedad no neurológica	Cualitativa nominal dicotomizada	Sí No
Antecedentes familiares de epilepsia	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
Nº de familiares con epilepsia	Cuantitativa discreta	
Grado de parentesco familiar con epilepsia	Cualitativa ordinal o cuasicuantitativa	Padre/madre Hermanos Otros familiares
Motivo de consulta	Cualitativa nominal dicotómica	Nueva crisis Remisión
Epilepsia controlada	Cualitativa nominal politómica	Persistencia de crisis Ausencia de crisis Con crisis sin tratamiento
Número crisis/mes	Cuantitativa discreta	
Tipo de crisis epilépticas	Cualitativa nominal politómica	Focales Generalizadas No clasificables
Tipo de crisis focales	Cualitativa nominal politómica	Simples Complejas Secund. generalizadas
Tipo de crisis focales simples	Cualitativa nominal politómica	Motora Sensitiva Vegetativa Psíquica
Tipo de crisis focales complejas	Cualitativa nominal politómica	Tipo 1 Tipo 2 Tipo 3
Tipo de crisis focales secund. generalizadas	Cualitativa nominal dicotómica	Simples Complejas
Tipo de crisis generalizadas	Cualitativa nominal politómica	Múltiples categorías

Tipo de epilepsia	Cualitativa nominal politómica	Criptogénica Idiopática Sintomática
Hallazgos de exploración neurológica	Cualitativa nominal politómica	Normal Lesión hemisf. derecho Lesión hemisf. izquierdo Difusa
Hallazgos de TAC craneal	Cualitativa nominal politómica	Múltiples categorías
Resultado TAC craneal	Cualitativa nominal dicotomizada	Normal Patológico
Hallazgos de RMN craneal	Cualitativa nominal politómica	Múltiples categorías
Resultado RMN craneal	Cualitativa nominal dicotomizada	Normal Patológico
Resultado SPECT cerebral	Cualitativa nominal politómica	Dudoso Normal Patológico
Resultado RMN con espectrografía	Cualitativa nominal politómica	Dudoso Normal Patológico
Hallazgos EEG	Cualitativa nominal politómica	Focal Generalizado Focal y generalizado
Resultado EEG	Cualitativa nominal dicotomizada	Normal Patológico
EEG patológico focal	Cualitativa nominal politómica	Múltiples categorías
EEG patológico generalizado	Cualitativa nominal politómica	Desc. Generalizada Difuso Complejo PO 3/seg Hipsarritmia
EEG con privación de sueño	Cualitativa nominal dicotómica	Normal Patológico
Video EEG	Cualitativa nominal dicotómica	Normal Patológico
Nº de FAEs administrados	Cuantitativa discreta	

Combinaciones de FAEs administrados	Cualitativa nominal politómica	Múltiples categorías
Tipo de FAE unitario	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
Mecanismo de acción de FAEs	Cualitativa nominal dicotómica	Bloqueante canal sodio No bloqueante canal sodio
Respuesta: libre de crisis	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
Respuesta: respondedor	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
Tiempo hasta respuesta	Cuantitativa continua	
Farmacorresistente	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
Presencia de efectos adversos	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
Efectos adversos	Cualitativa nominal politómica	Múltiples categorías
Fallecimiento	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
Tiempo hasta muerte	Cuantitativa continua	

## 5.2. Análisis descriptivo

Se realizó un análisis descriptivo todas las variables recogidas, tanto cualitativas como cuantitativas. Las variables cualitativas se estudiaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se analizaron a través de la media, desviación estándar, mediana, mínimo, máximo, intervalos de confianza (o  $P_{25}$ - $P_{75}$ ) y nº de casos válidos. Las variables tiempo a evento se estudiaron mediante el estimador de Kaplan-Meier.

En cuanto a las representaciones gráficas se utilizaron el gráfico de sectores y el diagrama de barras para las variables cualitativas y el diagrama de líneas para las variables cuantitativas

### **5.3 Análisis inferencial**

#### **5.3.1 Análisis bivalente**

Para estudiar la independencia entre variables cualitativas se utilizó el test chi-cuadrado. En tablas 2x2 se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando la frecuencia esperada fue inferior a 5 en el 20% de las celdas.

Para estudiar el cambio entre dos variables dicotómicas pareadas se utilizó la prueba de McNemar.

En la comparación de una variable cuantitativa en dos grupos se utilizó el test t de Student para muestras independientes o el test U de Mann-Whitney en caso de no cumplirse criterios paramétricos.

#### **5.3.2 Análisis multivariante**

Para estudiar el efecto de dos fuentes de variación sobre una variable cuantitativa se utilizó el análisis de la varianza bifactorial.

Se realizaron análisis de regresión logística binaria para estudiar los factores que puedan explicar la respuesta de los pacientes y la farmacoresistencia. Para ello se preseleccionan aquellas variables que en el análisis bivalente proporcionaron un p-valor <0.250. La bondad de ajuste los modelos resultantes se estudiaron a través la desviación (-2 log de la verosimilitud), el coeficiente de determinación, la prueba de Hosmer-Lemeshow, la tabla de clasificación de valores observados/pronosticados y el análisis de la curva ROC.

#### **5.3.3 Otros análisis**

Para analizar el comportamiento paramétrico de las variables cuantitativas se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov en el estudio de la normalidad y el test de Levene en el estudio de la homocedasticidad.

El nivel de significación se estableció en el 5%.

#### **5.4 Soporte estadístico**

Con los datos obtenidos en el protocolo se confeccionó una base de datos en el soporte informático EXCEL 1997-2004.

El manejo estadístico de los datos contenidos en la base de datos se realizó con el programa: SPSS.

# **RESULTADOS**

## RESULTADOS

Se presentan los resultados del estudio sobre 685 pacientes diagnosticados de epilepsia del área 19 de la provincia de Alicante, que acuden por primera vez a la consulta monográfica de epilepsia del Hospital General Universitario de Alicante.

Los pacientes fueron reclutados de manera prospectiva y consecutiva desde el año 1990 hasta el 2007, durante las visitas de 2 veces por semana a las consultas externas del centro. En todos los casos (tanto en la primera visita, como en las sucesivas) se rellena el protocolo diseñado, tal y como se ha detallado en el capítulo previo de Material y Métodos.

A la hora de analizar y discutir posteriormente los resultados se ha tenido en cuenta la heterogeneidad de la muestra en cuanto a las variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas recogidas.

Los resultados se presentan siguiendo los criterios expuestos en los objetivos de este Proyecto de Tesis Doctoral y se desarrollan en los siguientes apartados:

1. Datos epidemiológicos.
2. Aspectos clínicos.
3. Pruebas complementarias.
4. Farmacoterapia.
5. Patrón de respuesta (libre de crisis y respondedor).
6. Fármacorresistencia.
7. Reacciones adversas.
8. Evolución de fármacos.
9. Supervivencia.

## 1. Datos epidemiológicos

### 1.1 Inclusión de pacientes

La muestra está formada por 685 con epilepsia que se han ido incluyendo tal y como se muestra en la tabla 1:

<b>Tabla 1. Inclusión de pacientes</b>				
	<b>Frecuencia</b>		<b>Frecuencia acumulada</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Año 1990	1	0,1%	1	0,1%
Año 1991	0	0,0%	1	0,1%
Año 1992	0	0,0%	1	0,1%
Año 1993	1	0,1%	2	0,3%
Año 1994	56	8,2%	58	8,5%
Año 1995	58	8,5%	116	16,9%
Año 1996	40	5,8%	156	22,8%
Año 1997	69	10,1%	225	32,8%
Año 1998	77	11,2%	302	44,1%
Año 1999	67	9,8%	369	53,9%
Año 2000	66	9,6%	435	63,5%
Año 2001	52	7,6%	487	71,1%
Año 2002	45	6,6%	532	77,7%
Año 2003	40	5,8%	572	83,5%
Año 2004	37	5,4%	609	88,9%
Año 2005	22	3,2%	631	92,1%
Año 2006	35	5,1%	666	97,2%
Año 2007	19	2,8%	685	100,0%
Total	685	100,0%		

## 1.2 Sexo

La distribución por sexo se muestra en la tabla 2. Nos encontramos que el 57,7% de la muestra son varones (n= 395) y el 42,3% son mujeres (n=290); lo que supone un discreto predominio de los primeros.

Tabla 2. Sexo		
	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	395	57,7%
Mujer	290	42,3%
Total	685	100,0%

## 1.3 Edad

### 1.3.1 Edad en el momento de la inclusión

Se ha procedido al análisis de los 685 casos en el momento de la inclusión, es decir en la visita basal (tabla 3). La edad media de la muestra es de 36,7 años, con un mínimo de 5 y un máximo de 84 años (IC<sub>95</sub> = [35,2; 38,1]).

Tabla 3. Edad							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	IC <sub>95</sub>
Edad	685	36,7	18,5	33,0	5,0	84,0	(35,2; 38,1)

En la tabla 4 se recodifica la variable edad en el momento de la inclusión en 5 grupos. El grupo más frecuente es aquel con edades comprendidas entre los 25-49 años (41,8%)

En nuestra consulta monográfica han sido vistos casos de casi todas las edades, a excepción de niños por debajo de los 5 años, siendo ello debido a que ese grupo de casos eran atendidos por los pediatras. Mientras que sí fueron incluidos niños con edades comprendidas entre los 5-15 años hasta que se amplió el servicio de pediatría incluyendo una sección de neuropediatría en el año 2002, momento en que ya se dejaron de remitir estos pacientes a nuestra consulta.

<b>Tabla 4. Edad (categórica)</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
0-4 años	0	0,0%
5-24 años	226	33,0%
25-49 años	286	41,8%
50-69 años	124	18,1%
≥ 70 años	49	7,2%
Total	685	100,0%

### 1.3.2 Edad y sexo

En la tabla 5 se recoge la relación entre los grupos de edad recodificados y el sexo. No se observan diferencias entre sexos en la distribución de la edad en el momento de la inclusión ( $p=0.215$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 5. Edad en el momento de la inclusión por sexo				
	Hombre		Mujer	
	N	(%)	N	(%)
5-24 años	121	(30,6%)	105	(36,2%)
25-49 años	167	(42,3%)	119	(41,0%)
50-69 años	73	(18,5%)	51	(17,6%)
≥ 70 años	34	(8,6%)	15	(5,2%)
Total	395	(100,0%)	290	(100,0%)

### 1.3.3 Edad de inicio de la epilepsia

Hemos visto las edades en las que son enviados los pacientes a una consulta monográfica de epilepsia. Un hecho también interesante es comprobar, en estos casos, a que edad habían iniciado la epilepsia; lo que nos va a permitir, más adelante, analizar los tiempos de demora hasta llegar a una consulta especializada.

En la siguiente tabla 6 se muestran las medidas resumen. Tal y como se observa, la edad media a la que se inicia la epilepsia es de 22,7 años, con un mínimo de 0,3 y un máximo de 84 años ( $IC_{95} = [21,3; 24,1]$ ). Tenemos, por tanto, casos cuyo inicio tiene lugar a los pocos meses de su nacimiento, hasta edades bastante avanzadas.

Tabla 6. Edad de inicio de la epilepsia							
	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>	<b>IC<sub>95</sub></b>
Edad	685	22,7	18,8	17,0	0,3	84,0	(21,3; 24,1)

Para mejor poder apreciar a que edad de inicio de la epilepsia, se ha procedido a distribuirlos en cuatro grupos atendiendo esencialmente a las épocas en que pueden aparecer las distintas enfermedades causantes de epilepsias (al igual que hemos hecho previamente con la edad en la primera visita)

Recodificando la variable edad de inicio de la epilepsia, el grupo más frecuente es aquel con edades comprendidas entre los 5-24 años (51,4%). Este periodo de edad se corresponde con la epilepsia de tipo idiopática (o genética) (tabla 7).

<b>Tabla 7. Edad inicio epilepsia (categórica)</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
0-4 años	101	14,7%
5-24 años	352	51,4%
25-49 años	160	23,4%
50-69 años	53	7,7%
≥ 70 años	19	2,8%
Total	685	100,0%

#### 1.4 Tiempo de evolución de la epilepsia

El tiempo medio de evolución de la epilepsia en el momento de la inclusión en el estudio es de 14 años, con un mínimo de 0 y un máximo de 79 años ( $IC_{95} = [13,9; 15,3]$ ).

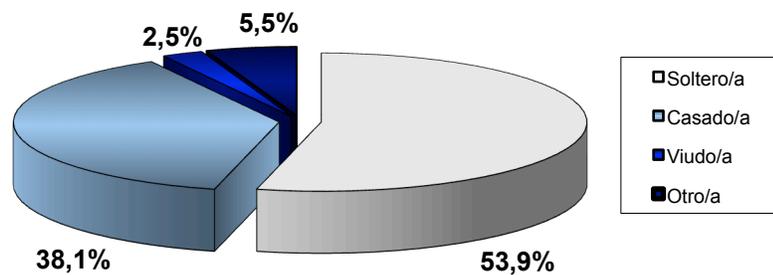
<b>Tabla 8. Tiempo de evolución de la epilepsia</b>							
	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>	<b>IC<sub>95</sub></b>
Tiempo evolución	685	14,0	14,6	9,0	0,0	79,0	(13,9; 15,3)

## 1.5 Estado civil

Se establecieron cuatro grupos: solteros, casados (incluye a las parejas de hecho desde la entrada en vigor de la Ley 1/2001 del 6 Abril), viudos y otros (separados/divorciados).

La muestra está formada mayoritariamente por personas solteras (53,9%), estado acorde con la edad de los pacientes en el momento de su inclusión en el estudio.

Gráfico 1. Estado civil



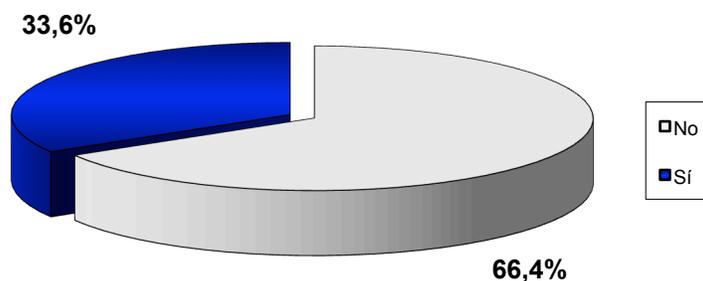
## 1.6 Hábitos tóxicos

Hemos procedido a comprobar la frecuencia del consumo de dos de los factores tóxicos más arraigados en nuestra sociedad, que son el tabaco y el alcohol.

## 1.6.1 Tabaquismo

La mayoría de nuestra muestra se declara como no-fumadora, ya que representa el 66,4% de los pacientes (n=455). Tan sólo el 33,6% son fumadores (gráfico 2)

Gráfico 2. Tabaquismo



Entre los fumadores, el número mediano de cigarrillos al día es de 20, con un mínimo de 1 y un máximo de 60 cigarrillos ( $P_{25}-P_{75} = [10,0-20,0]$ ).

Tabla 9. Tabaquismo: nº de cigarrillos / día							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	$P_{25} - P_{75}$
Nº cigarrillos/día	230	16,3	9,9	20,0	1	60	(10,0; 20,0)

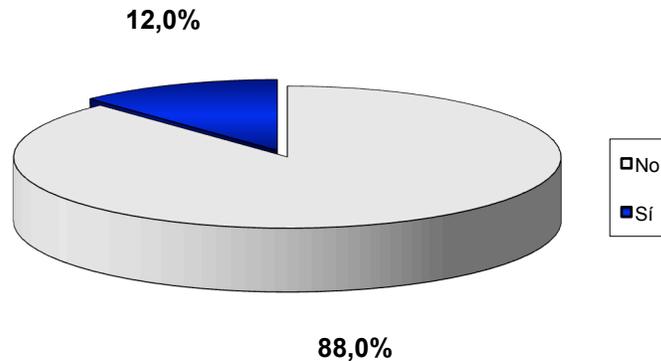
Cualitativamente, el consumo de cigarrillos/día se distribuye como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 10. Cigarros / día		
	Frecuencia	Porcentaje
0 cigarros	455	66,4%
1-10 cigarros	84	12,3%
11-20 cigarros	117	17,1%
> 20 cigarros	29	4,2%
Total	685	100,0%

### 1.6.2 Alcohol

El 12% (n= 82) de la muestra es consumidor habitual de alcohol.

Gráfico 3. Consumo habitual alcohol



Entre los bebedores consumen, en mediana, 105 gramos a la semana, con un mínimo de 8 y un máximo de 2.100 gramos ( $P_{25}-P_{75} = [38,3 - 269,5]$ ).

Tabla 11. Alcohol: gramos alcohol/semana							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	$P_{25} - P_{75}$
Gramos alcohol/sem	82	245,4	367,4	105,0	8	2.100	(38,3; 269,5)

### 1.7 Escolarización y rendimiento

De todo el grupo, sólo se conocen datos de escolarización en 452 pacientes (66% de la muestra) cuyos resultados se muestran en la tabla 12.

La mayor parte de los epilépticos han sido escolarizados y sólo el 5,8% de los pacientes no han asistido a la escuela en ningún momento de su vida.

<b>Tabla 12. Escolarización</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
No escolarizado	26	5,8%
Infantil	12	2,7%
Primaria	105	23,2%
Secundaria	145	32,1%
Bachillerato	82	18,1%
Superior	82	18,1%
Total	452	100,0%

Nota: se desconoce este dato en 233 casos

Entre los pacientes escolarizados es importante establecer el grado de rendimiento. Éste ha sido normal en el 80,3% de los casos. Presenta mal rendimiento el 11,3% de los pacientes, el 0,9% necesita apoyo psicopedagógico y el 7,5% educación especial (tabla 13).

<b>Tabla 13 Rendimiento escolar</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Normal	342	80,3%
Mal rendimiento	48	11,3%
Apoyo psicopedagógico	4	0,9%
Educación especial	32	7,5%
Total	426	100,0%

En la tabla 14 se muestra como a medida que se eleva el nivel educativo, el rendimiento escolar se va normalizando.

**Tabla 14. Escolarización y rendimiento escolar**

		Nivel educativo				
		Infantil	Primaria	Secundaria	Bachillerato	Superior
Rendimiento escolar	Normal	0 (0,0%)	73 (69,5%)	110 (75,9%)	77 (93,9%)	82 (100,0%)
	Mal rendimiento	4 (33,3%)	8 (7,6%)	31 (21,4%)	5 (6,1%)	0 (0,0%)
	Apoyo psicopedagógico	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Educación especial	8 (66,7%)	24 (22,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<b>Total</b>	12 (100,0%)	105 (100,0%)	145 (100,0%)	82 (100,0%)	82 (100,0%)

### 1.7.1 Edad de inicio de epilepsia de los pacientes con mal rendimiento escolar

Los pacientes con mal rendimiento escolar tienen un inicio de la epilepsia significativamente más temprana que los pacientes que no tienen mal rendimiento escolar ( $p < 0.001$ ; test t de Student) (tabla 15).

**Tabla 15. Edad de inicio de la epilepsia vs mal rendimiento escolar**

	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	IC <sub>95</sub>
No-mal rendimiento	342	22,6	16,9	18,0	1	84	(20,8; 24,4)
Mal rendimiento	84	8,8	6,5	8,5	1	27	(7,4; 10,2)

### 1.7.2 Edad de los pacientes con mal rendimiento escolar

La edad de los pacientes con mal rendimiento escolar es significativamente inferior que la edad de los pacientes que no tienen mal rendimiento escolar ( $p < 0.001$ ; test t de Student) (tabla 16).

Tabla 16. Edad vs mal rendimiento escolar							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	IC <sub>95</sub>
No-mal rendimiento	342	35,0	17,2	32,0	5	84	(33,2; 36,8)
Mal rendimiento	84	19,6	7,6	17,0	8	47	(18,0; 21,2)

## 1.8 Antecedentes personales: neurológicos, psiquiátricos y otros antecedentes

### 1.8.1 Antecedentes neurológicos

Presentan antecedentes neurológicos 361 pacientes (52,70%), con predominio de retraso psicomotor (12,4% de los pacientes), encefalopatía perinatal (10,4%) y TCE (11,1%), tal y como se muestra en la tabla 17.

Tabla 17. Antecedentes neurológicos		
	Frecuencia	Porcentaje
No	324	62,6%
Sí	361	37,4%
Retraso Psicomotor	85	12,4%
Encefalopatía perinatal	71	10,4%
TCE	76	11,1%
Convulsiones Febriles	36	5,25%
Migrañas	21	3,1%
ACV	30	4,37%
Infecciones del SNC	29	4,23%
Tumor	9	1,3%
Malformación SNC	3	0,4%
Enfermedad degenerativa	1	0,1%
Total	685	100,0%

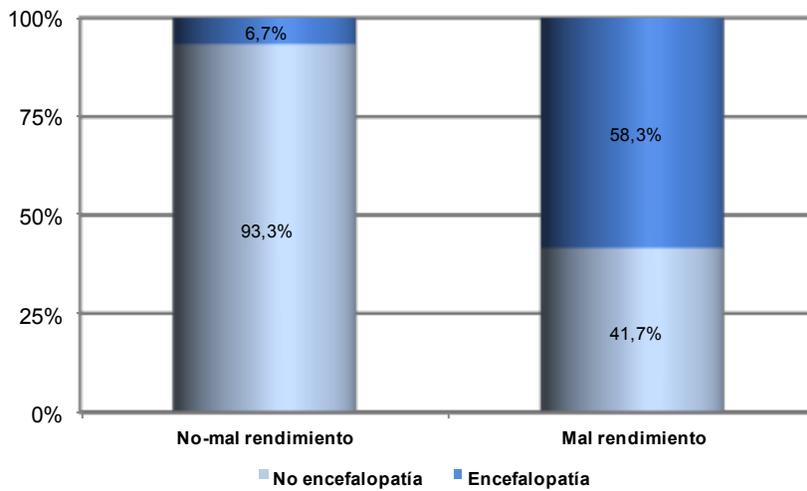
Nota: un paciente puede tener más de 1 antecedente neurológico

**ACV:** accidente cerebrovascular. **TCE:** traumatismo craneoencefálico. **SNC:** sistema nervioso central

### 1.8.1.1 Pacientes con encefalopatía vs mal rendimiento escolar

Los pacientes con mal rendimiento escolar presentan encefalopatía en mayor medida que los pacientes que no tienen mal rendimiento escolar ( $p < 0.001$ ; test chi-cuadrado).

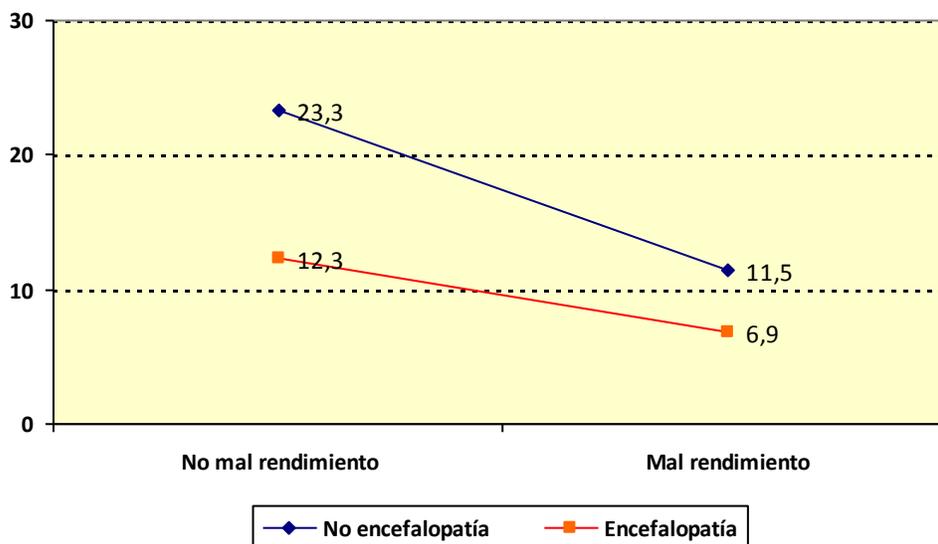
Gráfico 4. Mal rendimiento vs encefalopatía



### 1.8.1.2 Edad de inicio de epilepsia en pacientes con mal rendimiento escolar vs encefalopatía

Se observa que la edad de inicio de la epilepsia es estadísticamente inferior en los pacientes con encefalopatía que en los pacientes sin encefalopatía ( $F=10,85$ ;  $p=0.001$ ). También se observa que la edad de inicio de la epilepsia es estadísticamente inferior en los pacientes con mal rendimiento que en los pacientes sin mal rendimiento ( $F=13,48$ ;  $p<0.001$ ). Sin embargo, no se observa interacción entre los dos factores ( $F=1,85$ ;  $p=0.174$ ). – ANOVA bifactorial.

Gráfico 5. Edad inicio epilepsia en mal rendimiento vs encefalopatía



### 1.8.1.3 Edad de inicio de epilepsia de los pacientes con encefalopatía

Los pacientes encefalopatía tienen un inicio de la epilepsia significativamente más temprana que los pacientes que no tienen encefalopatía ( $p < 0.001$ ; test t de Student).

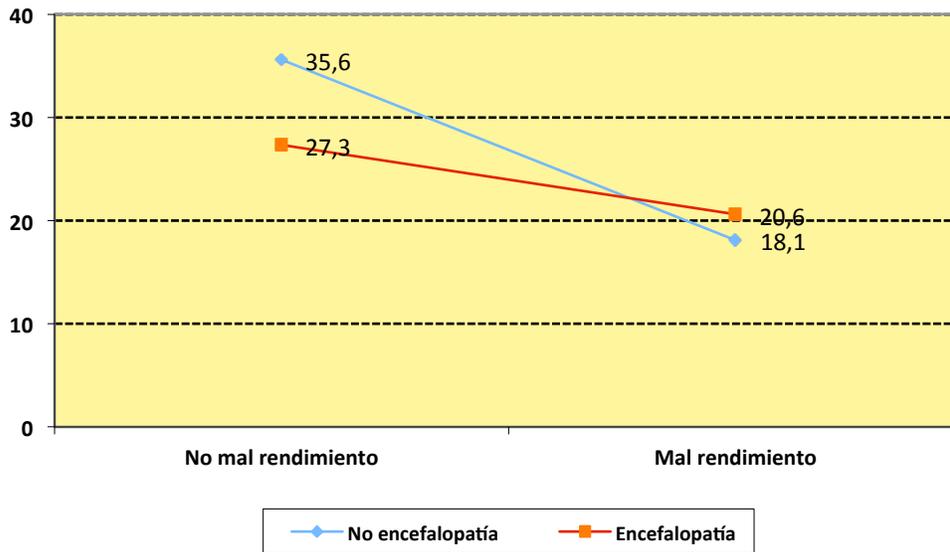
**Tabla 18. Edad de inicio de la epilepsia vs encefalopatía**

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>	<b>IC<sub>95</sub></b>
No encefalopatía	564	25,4	19,0	20,0	0,4	84,0	(23,8; 27,0)
Encefalopatía	121	9,7	10,7	6,0	0,3	53,0	(7,8; 11,6)

### 1.8.1.4 Edad en pacientes con mal rendimiento escolar vs encefalopatía

No se observan diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes con y sin encefalopatía ( $F=1,38$ ;  $p=0.240$ ). Se observa que la edad es estadísticamente inferior en los pacientes con mal rendimiento que en los pacientes sin mal rendimiento ( $F=24,9$ ;  $p < 0.001$ ). Sí se observa interacción entre los dos factores: mientras que en los pacientes con mal rendimiento, la edad es inferior en aquellos que no tienen encefalopatía, en los pacientes que no tienen mal rendimiento, la edad es inferior en aquellos que tienen encefalopatía; ( $F=4,92$ ;  $p=0.027$ ). – ANOVA bifactorial.

Gráfico 6. Edad en mal rendimiento vs encefalopatía



### 1.8.1.5 Edad de los pacientes con encefalopatía

Nota: aquí hay más pacientes porque están incluidos aquellos en los que se desconoce su rendimiento

La edad de los pacientes con encefalopatía es significativamente inferior que la edad de los pacientes que no tienen encefalopatía ( $p < 0.001$ ; test t de Student) (tabla 19).

Tabla 19. Edad vs encefalopatía							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	IC <sub>95</sub>
No encefalopatía	564	38,9	19,1	36,0	5	84	(37,3; 40,5)
Encefalopatía	121	26,4	11,1	22,0	7	55	(24,4; 27,4)

### 1.8.2 Enfermedad psiquiátrica

Es importante conocer las enfermedades concomitantes que pueden padecer los pacientes epilépticos ya que pueden influir, no sólo, en el curso evolutivo de la epilepsia, sino también en la elección de los FAEs; tal y como veremos en posteriores análisis.

En nuestra muestra, cuarenta pacientes (5,8%) presentan enfermedad psiquiátrica, predominando la drogadicción, tal y como se muestra en la tabla 20. Se desconoce el tipo de enfermedad psiquiátrica en 13 pacientes.

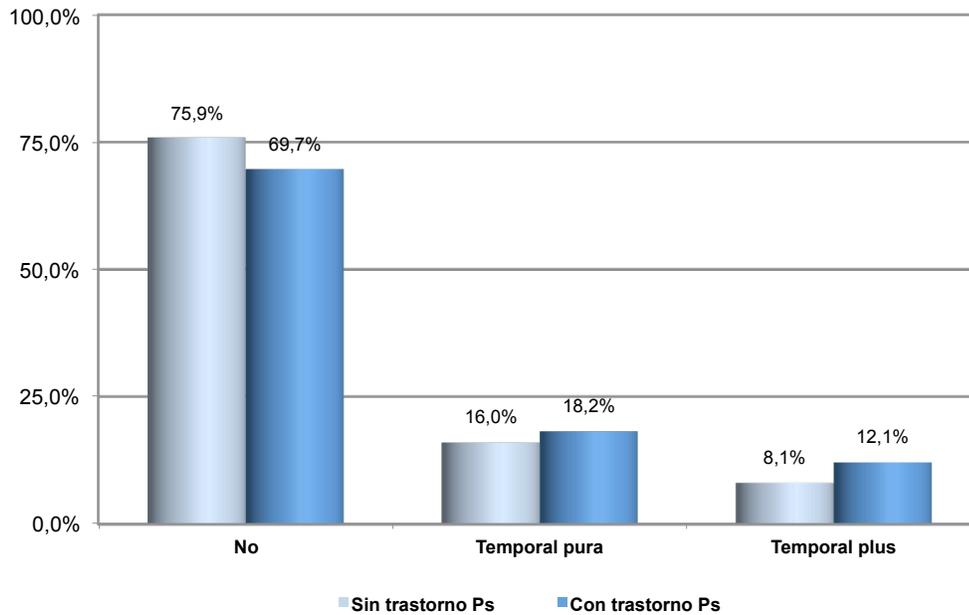
Tabla 20. Enfermedad psiquiátrica		
	Frecuencia	Porcentaje
No	645	94,2%
Sí	40	5,8%
Drogadicción	10	1,5%
Depresión	8	1,2%
Alcoholismo	3	0,4%
Ansiedad	2	0,3%
Psicosis	2	0,3%
Trastorno de conducta	2	0,3%
Esquizofrenia	1	0,1%
No especificado	13	1,9%
Total	685	100,0%

Nota: un paciente puede tener más de 1 antecedente psiquiátrico

### 1.8.2.1 Trastorno psiquiátrico vs epilepsia temporal

No se observan diferencias en la localización de la epilepsia entre pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico ( $p=0.651$ ; test chi-cuadrado).

Gráfico 7. Localización temporal vs AP de trastorno psiquiátrico

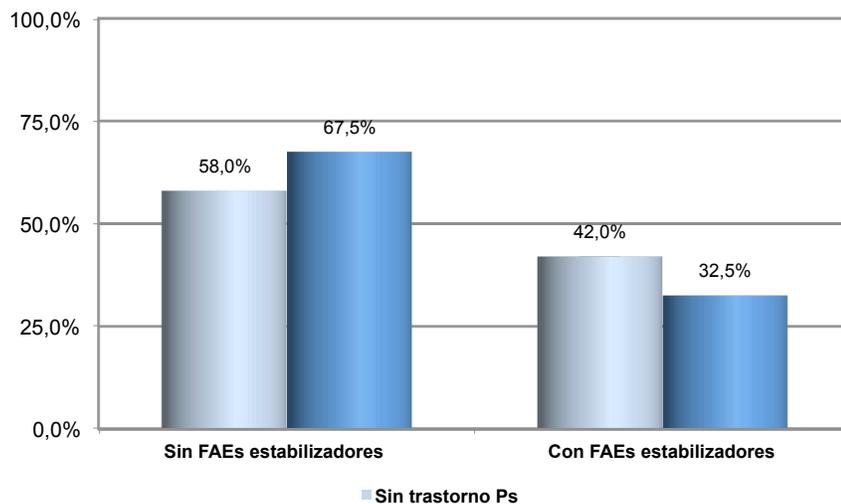


### 1.8.2.2 Trastorno psiquiátrico y FAE estabilizador estado de ánimo

Dado que la elección de un FAE puede estar determinado por la presencia de un trastorno del ánimo, se analiza si existe este dato en la gráfica 8.

No se observan diferencias en la administración de FAEs estabilizadores del estado de ánimo entre pacientes con y sin antecedentes de trastorno psiquiátrico ( $p=0.236$ ; test chi-cuadrado).

Gráfico 8. FAEs estabilizadores del estado de ánimo vs AP de trastorno psiquiátrico



No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el número de FAEs estabilizadores del ánimo administrados a los pacientes con y sin trastorno psiquiátrico ( $p=0.298$ ; test U de Mann-Whitney).

<b>Tabla 21. N° de FAEs estabilizadores del estado de ánimo vs AP trastorno psiquiátrico</b>							
	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>	<b>P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub></b>
Sin trastorno psiquiátrico	645	0,5	0,8	0,0	0	4	(0,0; 1,0)
Con trastorno psiquiátrico	40	0,5	0,7	0,0	0	3	(0,0; 1,0)

### 1.8.3 Migraña

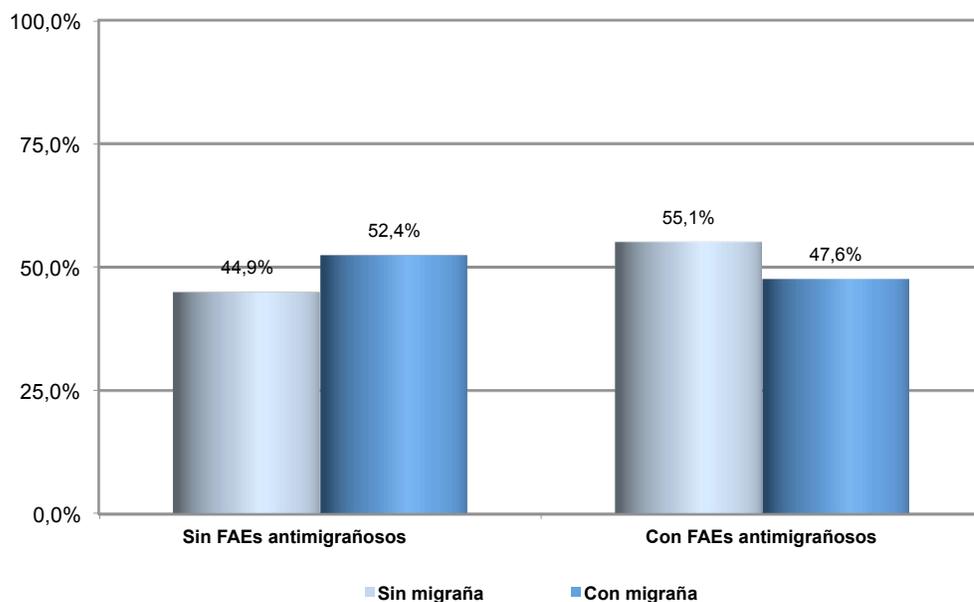
La otra enfermedad que típicamente se asocia con la epilepsia es la migraña. En nuestra muestra el 3,14% ( $n=21$ ) declara padecer cefaleas tipo migraña.

#### 1.8.3.1 Migraña y FAEs antimigrañosos

Algunos FAEs son empleados en pacientes con crisis de migraña muy frecuentes como tratamiento preventivo. En la tabla 29 se muestra si existe mayor uso de estos FAES en los pacientes de la muestra con epilepsia y migraña.

No se observan diferencias en la administración de FAEs antimigrañosos entre pacientes con y sin migraña ( $p=0.496$ ; test chi-cuadrado).

Gráfico 9. FAEs antimigrañosos vs migraña



No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el número de FAEs antimigrañosos administrados a los pacientes con y sin migraña ( $p=0.518$ ; test U de Mann-Whitney).

Tabla 22. Nº de FAEs antimigrañosos vs AP migraña

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>	<b>P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub></b>
Sin migraña	664	0,7	0,7	1,0	0	3	(0,0; 1,0)
Con migraña	21	0,6	0,8	0,0	0	3	(0,0; 1,0)

#### 1.8.4 Enfermedad no neurológica

Por otro lado, encontramos toda una serie de enfermedades concomitantes que presentan los epilépticos, aunque no tienen nada que ver, en la mayoría de las ocasiones, con su proceso objeto de este estudio. Así resumimos en la siguiente tabla (tabla 23) el grupo de epilépticos con otras patologías de origen no neurológico

Se recogen otras enfermedades no neurológicas y no psiquiátricas en 153 pacientes (22,3%), con predominio de HTA (5,1%), alergias (3,4%) y cardiopatías (3,4%).

Tabla 23. Enfermedad no neurológica		
	Frecuencia	Porcentaje
No	532	77,7%
Sí	153	22,3%
HTA	35	5,1%
Alergia	23	3,4%
Cardiopatía	23	3,4%
Diabetes	9	0,3%
Pulmonar	9	1,3%
Otras	68	9,9%
Total	685	100,00%

Nota: un paciente puede tener más de 1 enfermedad no neurológica

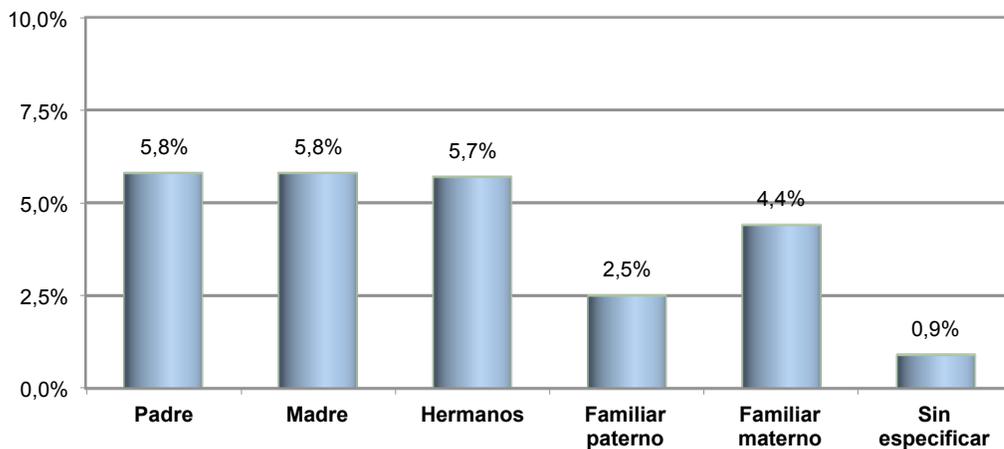
## 1.9 Antecedentes familiares

Tienen antecedentes familiares de epilepsia 152 pacientes (22,2%). La mayoría de ellos solamente tiene 1 familiar con epilepsia.

Tabla 24. Antecedentes familiares		
	Frecuencia	Porcentaje
No	533	77,8%
Sí	152	22,2%
1 familiar	132	19,3%
2 familiares	13	1,9%
3 familiares	6	0,9%
4 familiares	1	0,1%
Total	685	100,0%

En el siguiente gráfico se muestra el grado de parentesco de los familiares con epilepsia:

Gráfico 10. Grado parentesco familiares con epilepsia



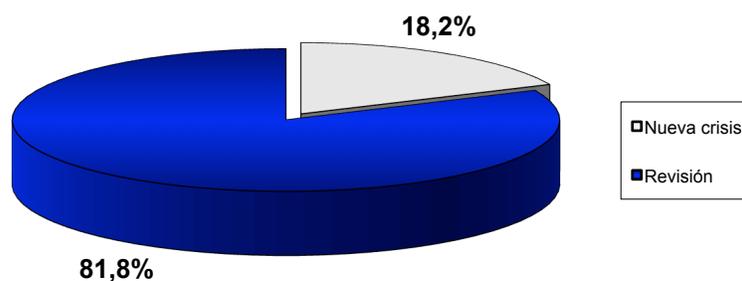
Nota: un paciente puede tener más de 1 antecedente familiar

## 2. Aspectos clínicos

### 2.1 Motivo de consulta

En 125 pacientes (18,2%) el motivo de que los pacientes sean enviados a consulta de epilepsia es la aparición de nuevas crisis. En 560 pacientes (81,8%) el motivo de la consulta es una revisión.

Gráfico 11. Motivo de la consulta



### 2.2 Epilepsia controlada vs rebelde

En 382 casos (55,8%) los pacientes están en tratamiento y hay persistencia de crisis. En 230 pacientes (33,6%) las crisis están controladas. Hay 73 pacientes (10,7%) con crisis sin tratamiento.

Tabla 25. Epilepsia controlada vs rebelde		
	Frecuencia	Porcentaje
Persistencia de crisis	382	55,8%
Ausencia de crisis	230	33,6%
Con crisis (sin tto)	73	10,6%
Total	685	100,0%

### 2.3 Número de crisis en el último año

En mediana, los pacientes han tenido 1 crisis durante el último año, con un mínimo de 0 y un máximo de 1.140 crisis ( $P_{25}-P_{75} = [0,0 - 7,0]$ ).

Tabla 26. N° de crisis en el último año							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	$P_{25} - P_{75}$
N° de crisis	685	21,9	99,2	1,0	0	1.440	(0,0; 7,0)

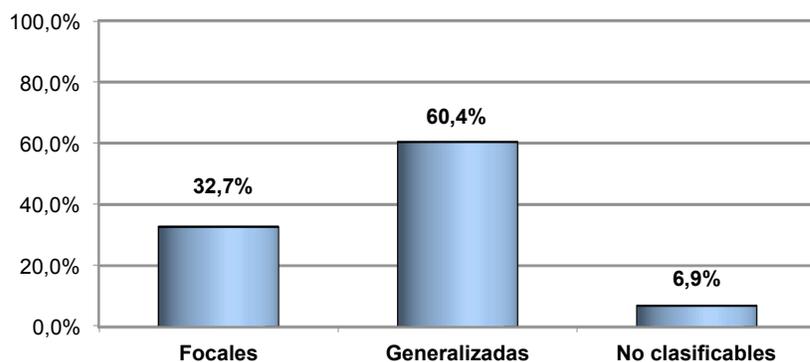
En mediana, los pacientes han tenido 0,1 crisis/mes durante el último año, con un mínimo de 0 y un máximo de 120 crisis ( $P_{25}-P_{75} = [0,0 - 0,6]$ ).

Tabla 27. N° de crisis/mes en el último año							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	$P_{25} - P_{75}$
N° de crisis/mes	685	1,8	8,3	0,1	0	120	(0,0; 0,6)

### 2.4 Tipo de crisis epiléptica

Atendiendo a su manifestación clínica inicial, las crisis más frecuentes son las generalizadas (60,4%) seguidas de las focales (32,7%). En 47 pacientes (6,9%) las crisis no se han podido clasificar.

Gráfico 12. Tipo de crisis



### 2.4.1 Clasificación de las crisis focales

Entre las crisis focales, las más frecuentes son las CSG que se corresponden con el 53,1% del total de pacientes con crisis parciales (17,4% del total de pacientes). Le siguen las CPC, que se producen en el 26,3% de los pacientes con crisis parciales (8,6% del total de pacientes). Finalmente, las CPS se producen en el 22,8% del total de pacientes con crisis parciales (7,4% del total de pacientes).

En la siguiente tabla se muestra la distribución de frecuencias de las crisis focales:

<b>Tabla 28. Clasificación de las crisis focales</b>				
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje<sup>1</sup></b>	<b>Porcentaje<sup>2</sup></b>	<b>Porcentaje<sup>3</sup></b>
<b>Simples</b>	<b>51</b>		<b>22,8%</b>	<b>7,4%</b>
Motora	43	84,3%	19,2%	6,3%
Sensitiva	6	11,8%	2,7%	0,9%
Vegetativa	1	2,0%	0,4%	0,1%
Psíquica	3	5,9%	1,3%	0,4%
<b>Complejas</b>	<b>59</b>		<b>26,3%</b>	<b>8,6%</b>
Tipo 1	6	10,2%	2,7%	0,9%
Tipo 2	1	1,7%	0,4%	0,1%
Tipo 3	52	88,1%	23,2%	7,6%
<b>Secundariamente generalizadas</b>	<b>119</b>		<b>53,1%</b>	<b>17,4%</b>
Simple	74	62,2%	33,0%	10,8%
Compleja	47	39,5%	21,0%	6,9%

Porcentaje<sup>1</sup>: respecto al nº de CPS n<sub>1</sub>=51, CPC n<sub>2</sub>=59 o CPSG n<sub>3</sub>=119, respectivamente

Porcentaje<sup>2</sup>: respecto nº de pacientes con crisis focales n=224

Porcentaje<sup>3</sup>: respecto al nº total de pacientes n=685

Nota: tipo de crisis complejas:

- Tipo 1. Crisis parcial simple seguida de pérdida de conocimiento
- Tipo 2. Crisis parcial simple con automatismos
- Tipo 3. Trastorno conciencia seguido de trastorno parcial simple o con automatismos.

## 2.4.2 Clasificación de las crisis generalizadas

Entre las crisis generalizadas, las más frecuentes son las tónico-clónicas que se corresponden con el 92,8% del total de pacientes con crisis generalizadas (56,1% del total de pacientes).

En la siguiente tabla se muestra la distribución de frecuencias de las crisis generalizadas:

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje<sup>1</sup></b>	<b>Porcentaje<sup>2</sup></b>
Tónico-clónica	384	92,8%	56,1%
Ausencias	13	3,1%	1,9%
Clónica	2	0,5%	0,3%
Tónica	2	0,5%	0,3%
Atónica	1	0,2%	0,1%
Mioclónica	0	0,0%	0,0%
Varios	12	2,9%	1,8%

Porcentaje<sup>1</sup>: respecto al nº pacientes con generalizadas n=414

Porcentaje<sup>2</sup>: respecto al nº total de pacientes n=685

En resumen, el cuadro general del tipo de crisis quedaría:

Tabla 30. Clasificación general de las crisis epilépticas			
Tipo de crisis	Focales: 224 (32,7%)	Simples: 51 (7,4%)	Motora: 43 (6,3%)
			Sensitiva: 6 (0,9%)
			Vegetativa: 1 (0,1%)
			Psíquica: 3 (0,4%)
		Complejas: 59 (8,6%)	Tipo1: 6 (0,9%)
			Tipo 2: 1 (0,1%)
			Tipo 3: 52 (7,6%)
		Sec. Generalizadas: 119 (17,4%)	Simple: 74 (10,8%)
			Compleja: 47 (6,9%)
	Generalizadas: 414 (60,4%)	Ausencias: 13 (1,9%)	
		Tónico-clónicas: 384 (56,1%)	
		Mioclónicas: 0 (0,0%)	
		Clónica: 2 (0,3%)	
		Tónica: 2 (0,3%)	
Atónica: 1 (0,1%)			
Varios tipos: 12 (1,8%)			
No clasificables: 47 (6,9%)			

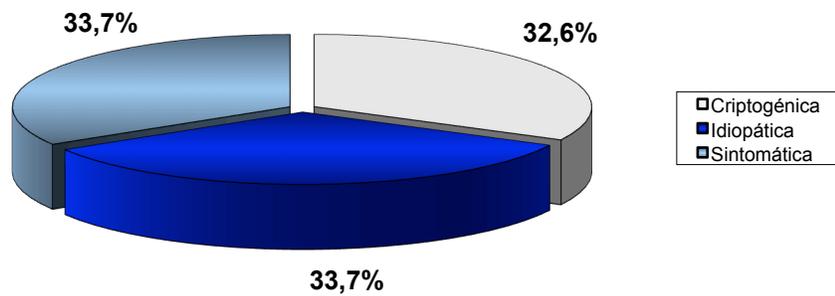
Nota: Un paciente puede tener más de 1 tipo de crisis

Atendiendo a todos los tipos de crisis, las más frecuentes son las crisis generalizadas tónico-clónicas (56,1% de los pacientes):

## 2.5 Tipo de epilepsia

Se clasifican las crisis en idiopáticas, criptogénicas o sintomáticas según su etiología. No predomina ningún tipo en nuestra muestra, ya que el 32,6% de las epilepsias son criptogénicas, el 33,7% idiopáticas y el 33,7% sintomáticas (gráfico 13).

Gráfico 13. Tipo de epilepsia

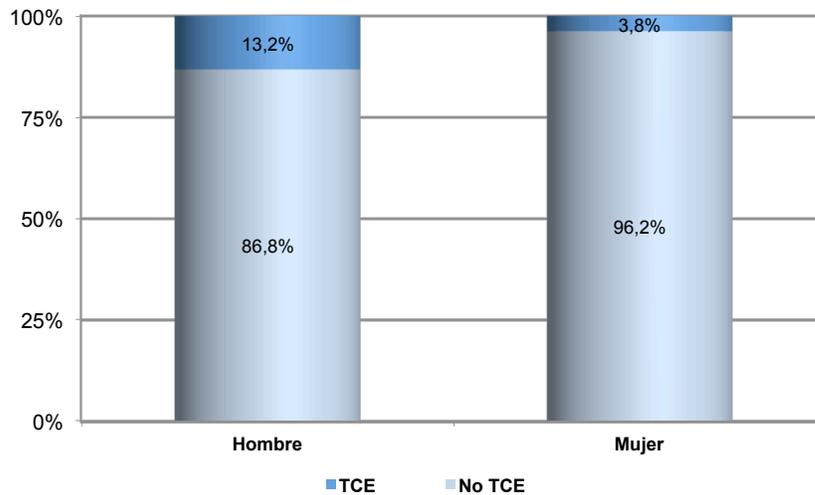


La epilepsia de comienzo tardío (> 25 años) supone el 27% del total de epilepsia. El 80% de los casos de epilepsia sintomática son de comienzo tardío. El TCE supone el 34,04%, la enfermedad cerebrovascular el 28,65% y la tumoral el 11,35%.

### 2.5.1 Epilepsia sintomática por TCE y sexo

Los hombres presentan significativamente más diagnósticos de epilepsia por TCE que las mujeres ( $p < 0.001$ ; test chi-cuadrado).

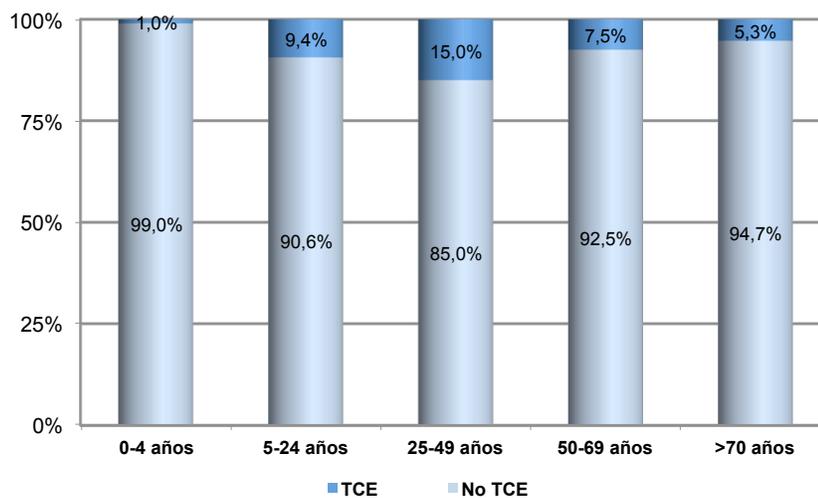
Gráfico 14. TCE y sexo



### 2.5.2 Epilepsia sintomática por TCE y edad de inicio de la epilepsia

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad en el diagnóstico de la epilepsia por TCE. Se da con más frecuencia en pacientes entre 25-49 años ( $p < 0.001$ ; test chi-cuadrado).

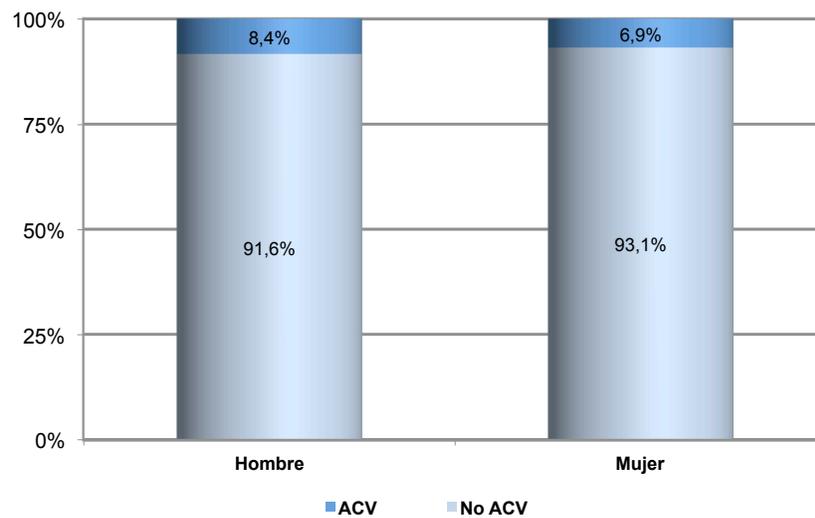
Gráfico 15. TCE y edad de inicio de la epilepsia



### 2.5.3 Epilepsia por ACV y sexo

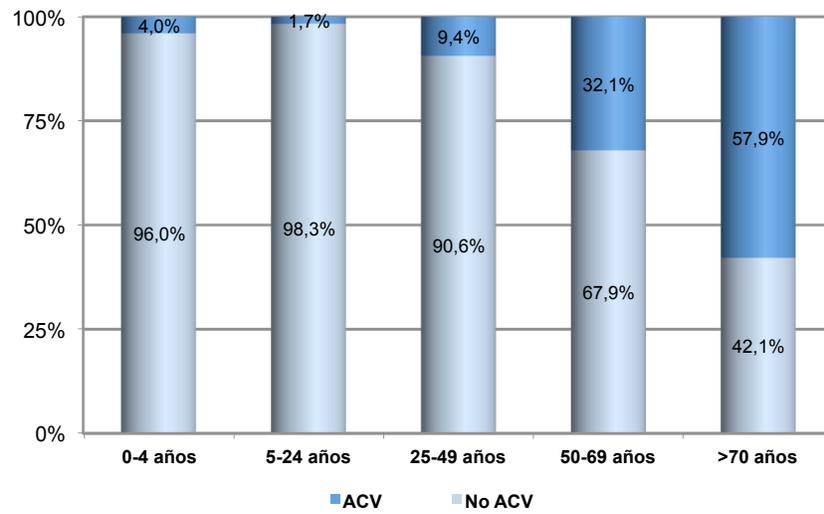
No se observan diferencias estadísticamente significativas entre sexos en cuanto la diagnóstico por ACV ( $p=0.480$ ; test chi-cuadrado) (gráfico 16). Aunque predomina levemente en el sexo masculino.

Gráfico 16. ACV y sexo



A medida que aumenta la edad se incrementan los diagnósticos de epilepsia por ACV ( $p < 0.001$ ; test chi-cuadrado).

Gráfico 17. ACV y edad de inicio de la epilepsia



## 2.6 Exploración neurológica

En la mayoría de los pacientes no se observan hallazgos en la exploración neurológica (89,3%). En el 5,7% no se puede localizar la lesión. En el 3,2% se aprecia lesión en el hemisferio izquierdo y en el 1,8% lesión en el hemisferio derecho.

Tabla 31. Exploración neurológica		
	Frecuencia	Porcentaje
Normal	612	89,3%
Lesión H. derecho	12	1,8%
Lesión H. izquierdo	22	3,2%
Difusa	39	5,7%
Total	685	100,0%

## 3. Pruebas complementarias

### 3.1 Neuroimagen

Para realizar una aproximación diagnóstica, se realiza una prueba de neuroimagen a los pacientes. No se realiza en pacientes poco colaboradores o que ya tienen estudios previos.

### 3.1.1 TAC craneal

Se ha realizado TAC craneal en 526 pacientes (76,8%). De ellos, se han encontrado hallazgos patológicos en 178 (33,8%), con predominio de atrofias (8,6%), alteraciones residuales (5,5%) y vasculares (4,4%).

Tabla 32. Hallazgos TAC craneal		
	Frecuencia	Porcentaje
Normal	348	66,2%
Patológico	178	33,8%
Atrofia C-S	45	8,6%
Alt. residuales	29	5,5%
Vasculares	23	4,4%
Hipodensidades	12	2,3%
Porencefalia	10	1,9%
Congénitas	14	2,7%
Quiste aracnoideo	11	2,1%
Alt. ventrículos	11	2,1%
Tumor	8	1,5%
Calcificaciones	6	1,1%
Malf. vascular	4	0,8%
Lesiones inespecíficas	5	1,0%
Total	526	100,0%

### 3.1.2 RNM craneal

Se ha realizado RNM craneal en 276 pacientes (40,3%). De ellos, se han encontrado hallazgos patológicos en 122 (44,2%), con predominio de lesiones vasculares (9,8%) y congénitas (5,4%) (tabla 33).

Tabla 33. Hallazgos RNM craneal		
	Frecuencia	Porcentaje
Normal	154	55,8%
Patológico	122	44,2%
Vasculares	27	9,8%
Congénitas	15	5,4%
Alt. hipocampo	12	4,3%
Tumor	11	4,0%
Alt. residuales	10	3,6%
Atrofias	9	3,3%
Porencefalia	6	2,2%
Quiste aracnoideo	5	1,8%
Alt. ventrículos	4	1,4%
Gliosis	3	1,1%
Malf. vascular	2	0,7%
Calcificaciones	1	0,4%
Lesiones inespecíficas	17	6,2%
Total	276	100,0%

### 3.1.3 SPECT cerebral

Se ha realizado SPECT cerebral en 22 pacientes (3,2%). De ellos, se han encontrado hallazgos patológicos en 22 (90,9%).

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Dudoso	1	4,5%
Normal	1	4,5%
Patológico	20	90,9%
Total	22	100,0%

### 3.1.4 RNM con espectrografía

Se ha realizado RNM con espectrografía en 22 pacientes (3,2%). De ellos, se han encontrado hallazgos patológicos en 16 (72,7%).

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Dudoso	3	13,6%
Normal	3	13,6%
Patológico	16	72,7%
Total	22	100,0%

En aquellos pacientes en los que existe una duda diagnóstica o que presentan una mala evolución clínica se completa el estudio con las siguientes pruebas de neuroimagen.

Al 49,1% se les realizó únicamente TAC craneal, al 25,4% únicamente TAC + RNM y al 12% únicamente RNM. En 31 casos (4,5%) se realizó, además, otra prueba. Al 10,4% no se le realizó ninguna prueba de neuroimagen (tabla 36).

<b>Tabla 36. Pruebas de neuroimagen</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
No	71	10,4%
TAC	336	49,1%
RNM	82	12,0%
TAC+RNM	166	24,2%
TAC + Otra	2	0,3%
RNM + Otra	7	1,0%
TAC + RNM + Otra	22	3,2%
Total	685	100,0%

### 3.1.5 Hallazgos del TAC vs RNM

De los 188 pacientes en donde se realizó TAC+RNM, independientemente de otra prueba, los resultados obtenidos son coincidentes en el 76% de los pacientes, 55% de coincidencia de resultados normales y 20,7% de coincidencia de resultados patológicos. Se observa asociación entre los resultados de ambas pruebas ( $p < 0.001$ ; test chi-cuadrado)

Tabla 37. Hallazgos del TAC vs RNM					
	TAC Normal		TAC patológico		Total
RNM Normal	104	(55,3%)	37	(19,7%)	141 (75,0%)
RNM Patológico	8	(4,3%)	39	(20,7%)	47 (25,0%)
Total	112	(59,6%)	76	(40,4%)	188 (100,0%)

De los 104 casos con RNM y TAC normal, se realizó SPECT o RNM con espectrografía en 9 casos, todos ellos con resultado patológico en, al menos, una de las pruebas.

## 3.2 Neurofisiología

### 3.2.1 EEG

Se ha realizado EEG en 589 pacientes (86%), 333 con resultado patológico (56,5%): 29% focal, 26,7% generalizado y 0,8% focal y generalizado.

Hay 96 pacientes en los que no se realizó EEG; 51 de ellos (53,1%) tienen retraso psicomotor o encefalopatía o no volvieron a la consulta; en 49 pacientes (46,1%) se desconoce el motivo de la no realización de EEG.

<b>Tabla 38. Hallazgos del EEG</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Normal	256	43,5%
Patológico	333	56,5%
Focal	171	29,0%
Generalizado	157	26,7%
Focal y generalizado	5	0,8%
Total	589	100,0%

### 3.2.1.1 EEG patológico focal

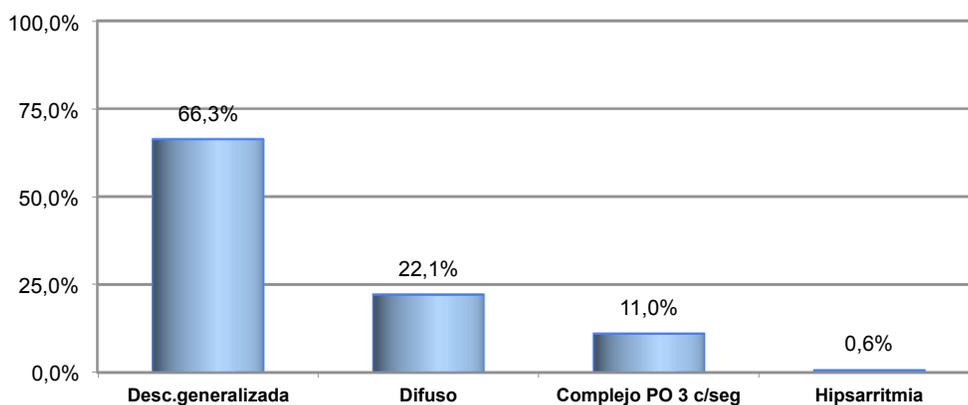
De los 176 pacientes que presentan un EEG con hallazgos patológicos focales, la actividad más frecuente se origina en el lóbulo temporal.

<b>Tabla 39. EEG patológico focal</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Temporal	95	54,0%
Frontotemporal	38	21,6%
Frontal	18	10,2%
Temporooccipital	11	6,3%
Occipital	7	4,0%
Parietooccipital	4	2,3%
Frontooccipital	2	1,1%
Multifocal	1	0,6%
Total	176	100,0%

### 3.2.1.2 EEG patológico generalizado

De los 163 pacientes que presentan un EEG con hallazgos patológicos generalizados, la mayoría de los casos se corresponden con descarga generalizada.

Gráfico 18. EEG patológico generalizado



### 3.2.2 EEG con privación de sueño

Se ha realizado en 16 pacientes, presentando hallazgos patológicos 4 de ellos.

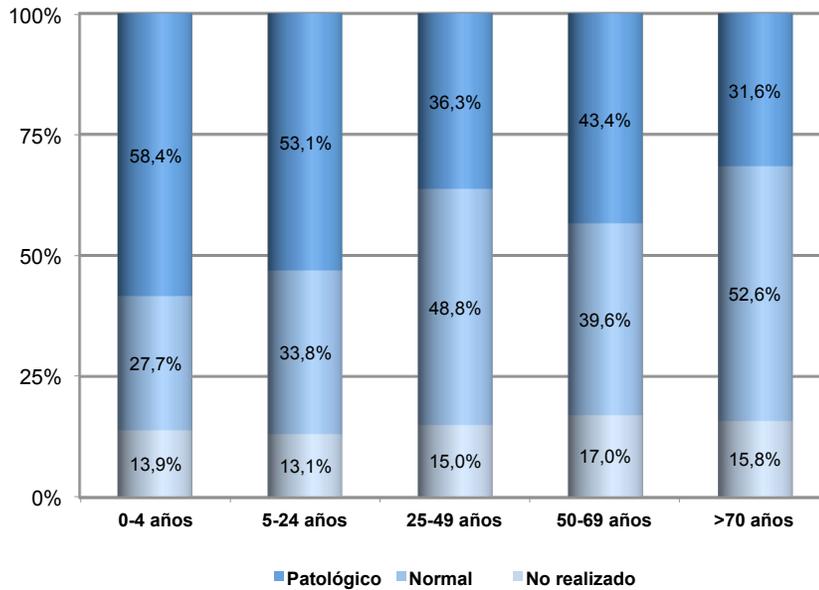
### 3.2.3 Video EEG

Se ha realizado en 8 pacientes, presentando hallazgos patológicos 4 de ellos.

### 3.2.4 Hallazgos del EEG y edad de inicio de la epilepsia

Según los grupo de edad varía el tipo de epilepsia que predomina y por tanto, también, los hallazgos electroencefalográficos. En nuestra muestra, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad en cuanto a que se haya realizado o no EEG ( $p=0.934$ ; test chi-cuadrado). Sin embargo, si se observan diferencias en el resultado, en edades más tempranas se aprecian más resultados patológicos ( $p<0.001$ ; test chi-cuadrado) (gráfico 19).

Gráfico 19. EEG y edad de inicio de la epilepsia



## 4. Farmacoterapia

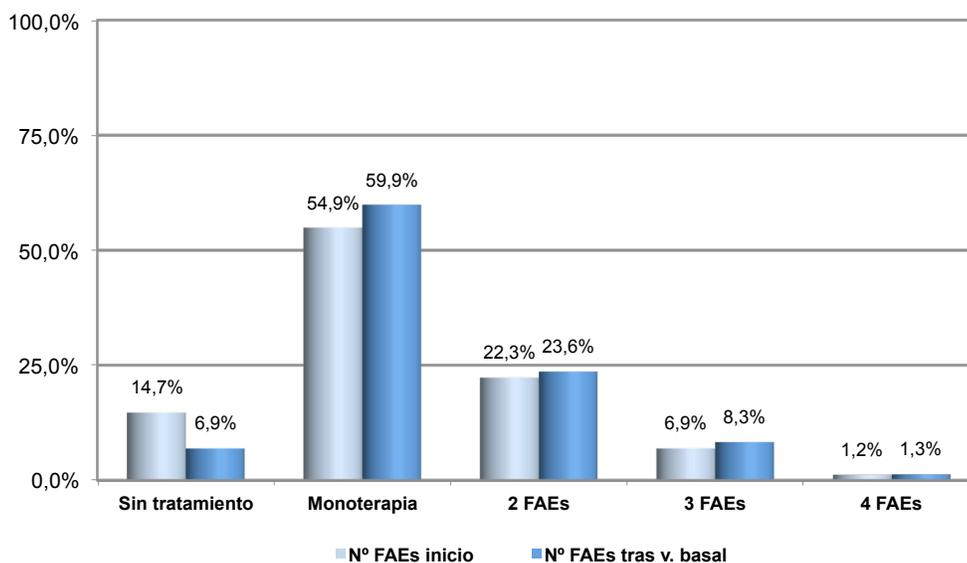
### 4.1 Número de FAEs en la visita basal

En el momento de inclusión, el 14,7% de los pacientes no recibían ningún tratamiento antiepiléptico. El 54,9% estaban tratados con 1 FAE y el 22,3% con 2 FAEs.

Tras la visita inicial, el 6,9% de los pacientes no recibieron ningún tratamiento antiepiléptico. El 59,9% fueron tratados con 1 FAE y el 23,6% con 2 FAEs.

Se incrementa significativamente en número de FAEs administrados a los pacientes ( $p < 0.001$ ; test de Wilcoxon).

Gráfico 20. N° de FAEs en la visita basal



## 4.2 FAEs unitarios

Entre los fármacos no bloqueantes del canal de sodio, el más frecuentemente utilizado es VPA seguido de PB.

Entre los fármacos bloqueantes del canal de sodio, el que se utiliza con más frecuencia es PHT seguido de CBZ.

<b>Tabla 40. FAEs unitarios en visita basal</b>		
	<b>Nº FAEs inicio</b>	<b>Nº FAEs tras visita basal</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>FAEs NO bloqueantes del canal de sodio</b>		
VPA	252 (36,8%)	269 (39,3%)
PB	83 (12,1%)	100 (14,6%)
GBP	29 (4,2%)	27 (3,9%)
CLZ	21 (3,1%)	25 (3,6%)
TPM	15 (2,2%)	20 (2,9%)
PRM	8 (1,2%)	8 (1,2%)
ESM	5 (0,7%)	2 (0,3%)
VGB	5 (0,7%)	4 (0,6%)
VPA Crono	5 (0,7%)	32 (4,7%)
CLB	3 (0,4%)	3 (0,4%)
LEV	2 (0,3%)	4 (0,6%)
TRI	2 (0,3%)	0 (0,0%)
TGB	1 (0,1%)	3 (0,4%)
<b>FAEs bloqueantes del canal de sodio</b>		
PHT	214 (31,2%)	232 (33,9%)
CBZ	170 (24,8%)	166 (24,2%)
LTG	34 (5,0%)	39 (5,7%)
OXC	6 (0,9%)	7 (1,0%)

Gráfico 21. FAEs en la inclusión

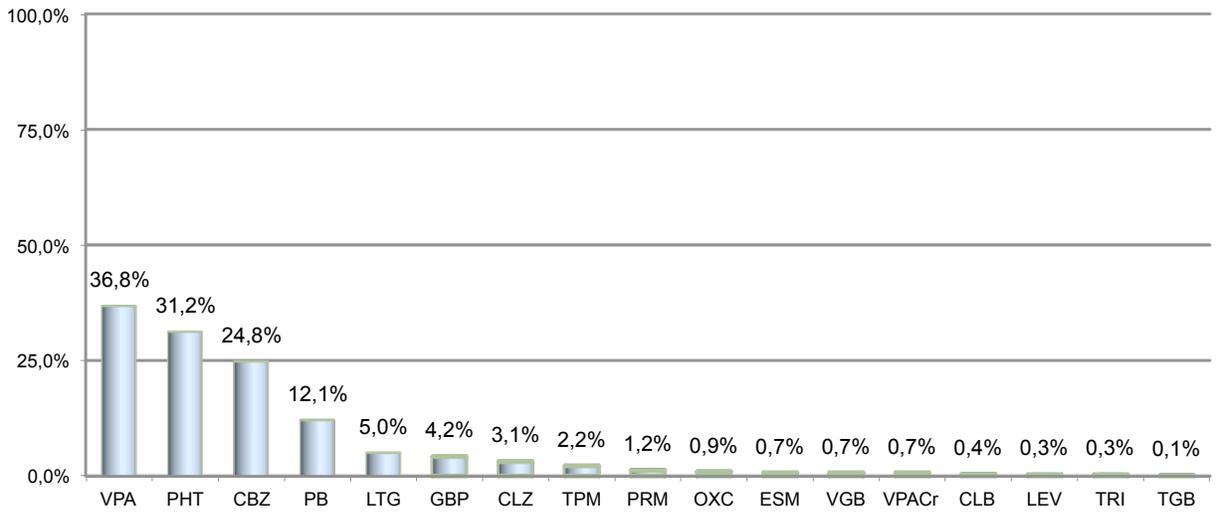
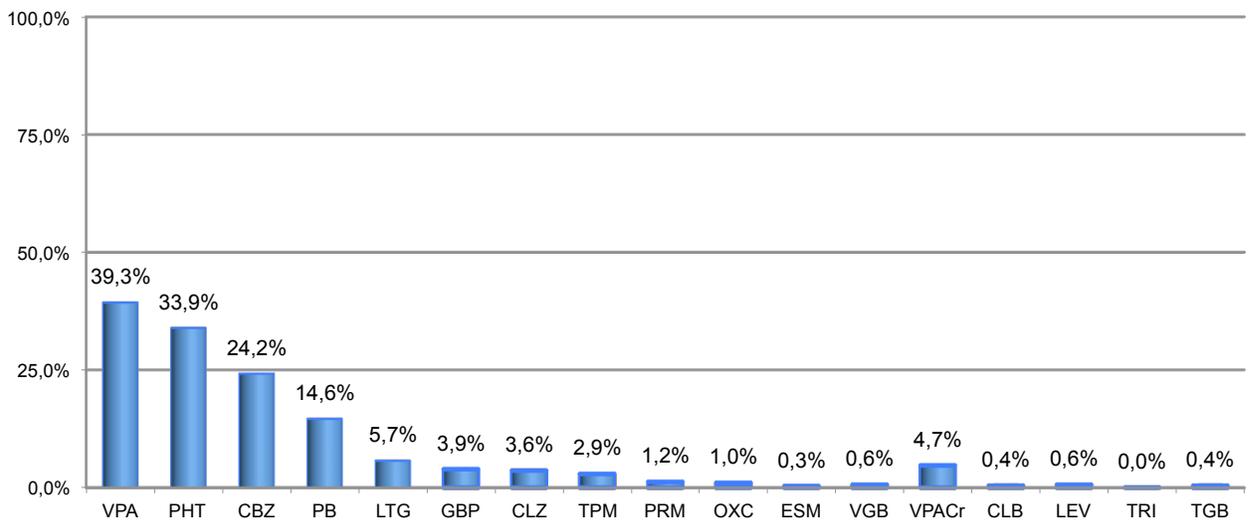


Gráfico 22. FAEs tras la visita basal



### 4.3 Combinaciones de FAEs

En cuanto a las combinaciones de fármacos, atendiendo a su mecanismo de acción, en el momento de la inclusión, al 30,2% de los pacientes sólo se le administran fármacos no bloqueantes del canal de sodio; al 31,4% sólo se le administran fármacos bloqueantes del canal de sodio.

La combinación más frecuente (27,9% de los casos) es de '1 FAE bloqueante del canal de sodio', seguido de '1 FAE no bloqueante del canal de sodio' (27%) (tabla 41).

Tabla 41. Mecanismo de acción de los FAEs en la inclusión						
		Nº de fármacos NO bloqueantes del canal de sodio				
		0	1	2	3	Total
Nº de fármacos bloqueantes del canal de sodio	0	101 (14,7%)	185 (27,0%)	18 (2,6%)	4 (0,6%)	308 (45,0%)
	1	191 (27,9%)	111 (16,2%)	24 (3,5%)	4 (0,6%)	330 (48,2%)
	2	24 (3,5%)	19 (2,8%)	4 (0,6%)	0 (0,0%)	47 (6,9%)
	Total	316 (46,1%)	315 (46,0%)	46 (6,7%)	8 (1,2%)	685 (100,0%)

En cuanto a las combinaciones de fármacos, atendiendo a su mecanismo de acción, tras realizar la visita basal, al 35,8% de los pacientes sólo se le administran fármacos no bloqueantes del canal de sodio; al 32,2% sólo se le administran fármacos bloqueantes del canal de sodio.

La combinación más frecuente (31,1% de los casos) es de '1 FAE no bloqueante del canal de sodio', seguido de '1 FAE bloqueante del canal de sodio' (28,8%) (tabla 42).

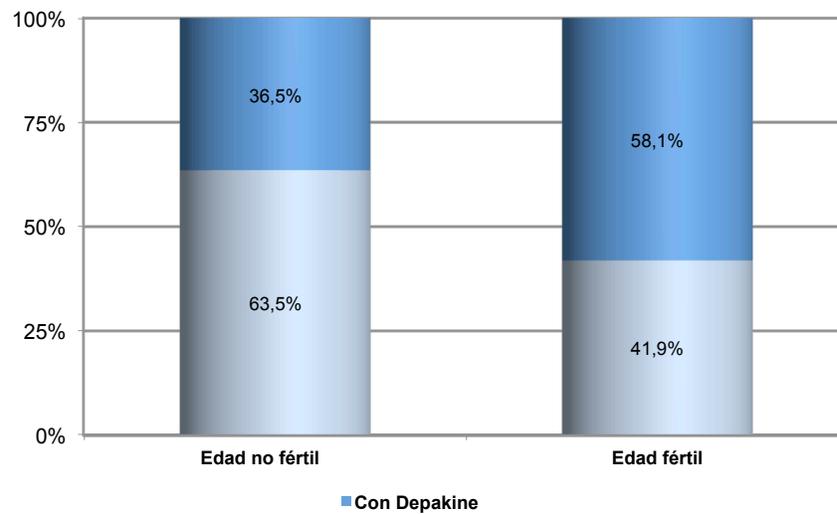
Tabla 42. Mecanismo de acción de los FAEs tras la visita basal						
		Nº de fármacos NO bloqueantes del canal de sodio				
		0	1	2	3	Total
Nº de fármacos bloqueantes del canal de sodio	0	47 (6,9%)	213 (31,1%)	28 (4,1%)	4 (0,6%)	292 (42,6%)
	1	197 (28,8%)	111 (16,2%)	29 (4,2%)	5 (0,7%)	342 (49,9%)
	2	23 (3,4%)	24 (3,5%)	4 (0,6%)	0 (0,0%)	51 (7,4%)
	Total	267 (39,0%)	348 (50,8%)	61 (8,9%)	9 (1,3%)	685 (100,0%)

#### 4.4 FAEs y sexo

En nuestra muestra se emplea con mayor frecuencia los FAEs de primera generación (ver gráficos 41 y 42) al inicio del estudio.

Las mujeres en edad fértil han tomado VPA en mayor medida que las mujeres en edad no fértil ( $p < 0.001$ ; test chi-cuadrado).

Gráfico 23. Depakine en mujeres



Sin embargo, si hacemos el análisis global por sexo, la LTG se utiliza significativamente más en mujeres que en hombres ( $p=0.002$ ; test chi-cuadrado).

PHT se utiliza significativamente más en hombres que en mujeres ( $p=0.004$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 43. FAEs por sexo (muestra completa)						
	Hombre		Mujer		p-valor	TEST
	N	(%)	N	(%)		
CBZ	112	(28,4%)	91	(31,4%)	0.392	*
CLB	4	(1,0%)	1	(0,3%)	0.402	**
CLZ	17	(4,3%)	22	(7,6%)	0.067	*
ESL	1	(0,3%)	1	(0,3%)	1.000	**
ESM	4	(1,0%)	3	(1,0%)	1.000	**
GBP	25	(6,3%)	20	(6,9%)	0.767	*
LEV	26	(6,6%)	20	(6,9%)	0.871	*
<b>LTG</b>	39	(9,9%)	52	(17,9%)	0.002	*
OXC	12	(3,0%)	4	(1,4%)	0.156	*
PB	92	(23,3%)	64	(22,1%)	0.706	*
<b>PHT</b>	172	(43,5%)	95	(32,8%)	0.004	*
PRM	8	(2,0%)	8	(2,8%)	0.530	*
TGB	5	(1,3%)	7	(2,4%)	0.258	*
TPM	33	(8,4%)	27	(9,3%)	0.662	*
TRI	1	(0,3%)	1	(0,3%)	1.000	**
VGB	6	(1,5%)	1	(0,3%)	0.248	**
VPA	176	(44,6%)	140	(48,3%)	0.335	*
VPA Crono	35	(8,9%)	23	(7,9%)	0.666	*

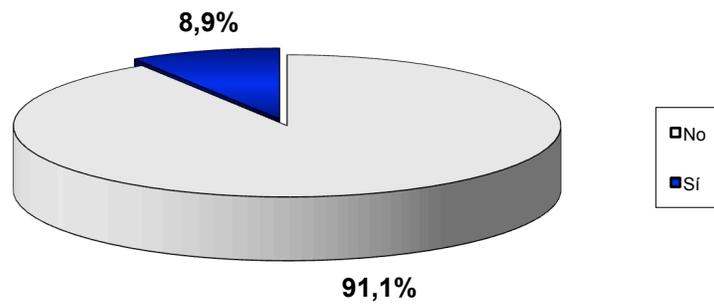
\* Test chi-cuadrado

\*\* Prueba exacta de Fisher

#### 4.5 Efectos secundarios de FAEs al inicio del estudio

En el momento de la inclusión, estaban en tratamiento antiepiléptico 584 pacientes. De ellos, 52 pacientes (8,9%) presentaban efectos adversos asociados a los FAEs.

Gráfico 24. Efectos adversos de FAEs en la inclusión



El efecto adverso más frecuente es la somnolencia (3,1% de los pacientes), seguido de náuseas (1,2%). No es posible asociar un determinado efecto adverso con un FAE en concreto, al recibir politerapia la mayoría de los pacientes.

<b>Tabla 44. Clasificación de EAEs en la inclusión</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Somnolencia	18	3,1%
Náuseas	7	1,2%
Ataxia	5	0,9%
Temblor	5	0,9%
Irritabilidad	4	0,7%
Acidez	2	0,3%
Astenia	2	0,3%
Aumento de peso	2	0,3%
Hiperplasia gingival	2	0,3%
Prurito	2	0,3%
Alopecia	1	0,2%
Alt. de la conducta	1	0,2%
Apatía	1	0,2%
Aturdimiento	1	0,2%
Aumento de apetito	1	0,2%
Cefalea	1	0,2%
Menstruación irregular	1	0,2%
Reacción cutánea	1	0,2%
Visión borrosa	1	0,2%
Vómitos	1	0,2%

## 5. Patrón de Respuesta

De los 685 pacientes observados, en 103 no se dispone de seguimiento de los pacientes tras la visita basal, bien por fallecimiento bien por pérdida de seguimiento. Por lo tanto, se dispone del seguimiento de 582 pacientes.

Nota: Visita final es la última medición realizada al paciente.

### 5.1 Pacientes libres de crisis (LC)

El porcentaje de pacientes LC al año de iniciar el tratamiento, es del 60,6%, incrementándose significativamente a lo largo del tiempo ( $p=0.007$ ; test de Cochran).

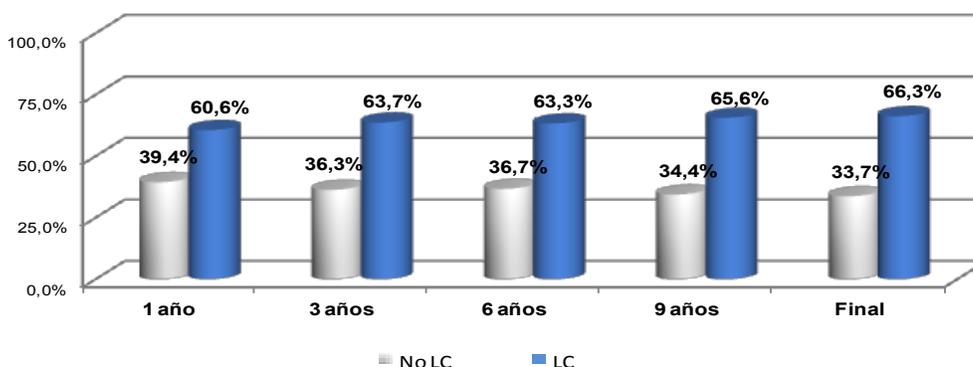
En la visita final, el porcentaje de pacientes LC es del 66,3%, siendo estadísticamente superior al porcentaje de LC en el primer año ( $p=0.014$ ; test de McNemar).

A lo largo del periodo de observación, 441 pacientes (75,8%) han estado LC en algún momento.

En la siguiente tabla se describen los pacientes libres de crisis en cada visita.

Tabla 45. Pacientes libres de crisis					
	1 año	3 años	6 años	9 años	Final
No	220 (39,4%)	154 (36,3%)	132 (36,7%)	77 (34,4%)	196 (33,7%)
Sí	339 (60,6%)	270 (63,7%)	228 (63,3%)	147 (65,6%)	386 (66,3%)
Total	559 (100,0%)	424 (100,0%)	360 (100,0%)	224 (100,0%)	582 (100,0%)

Gráfico 25. Pacientes libres de crisis



### 5.1.1 Tiempo hasta LC

Tiempo hasta LC es el tiempo transcurrido desde la inclusión del paciente hasta que está libre de crisis (por primera vez).

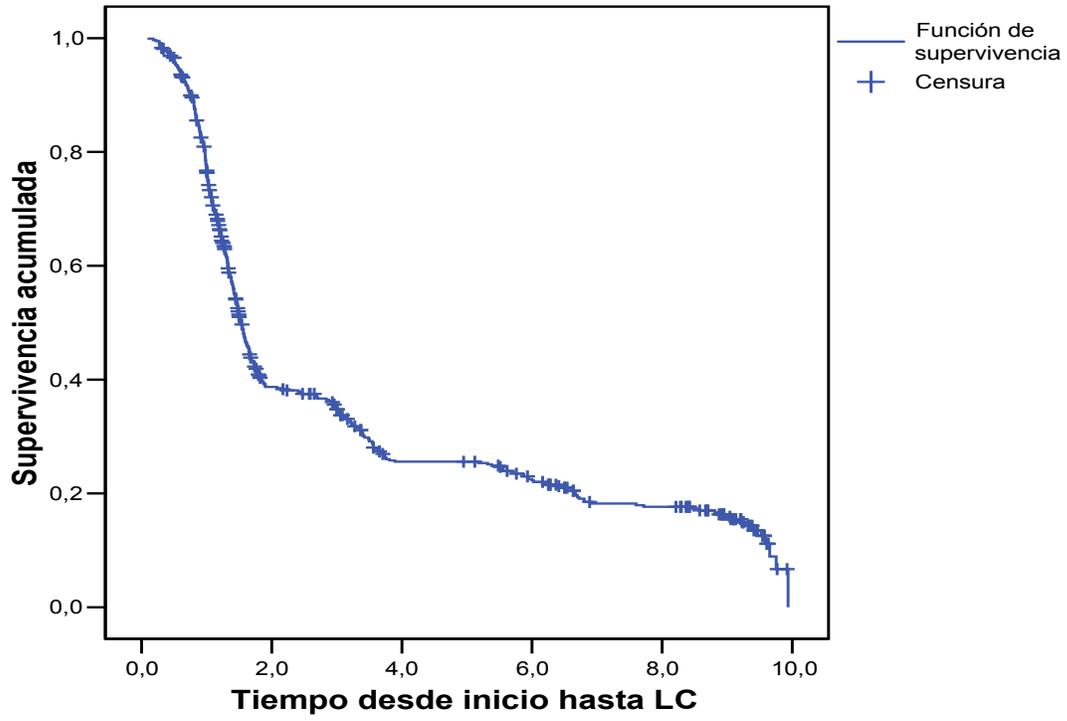
Cuatrocientos cuarenta y un pacientes estuvieron LC en algún momento del seguimiento.

El tiempo medio transcurrido hasta que un paciente está LC es de 3,3 años.

Tiempo mediano: 1,5 años.

Tabla 46. Tiempo hasta LC					
N	Eventos	Tiempo mediano	Tiempo medio	D.T.	IC <sub>95</sub>
582	441	1,5	3,3	0,1	(3,0; 3,6)

Gráfico 26. Tiempo hasta LC



### 5.1.2 Características de los pacientes LC

**Sexo.** No se encuentran diferencias en la distribución del sexo de los pacientes en función que los pacientes estén o no libres de crisis en la última observación ( $p=0.662$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 47. Sexo vs LC		
	No libre de crisis	Libre de crisis
Varón	109 (55,6%)	222 (57,5%)
Mujer	87 (44,4%)	164 (42,5%)
Total	196 (100,0%)	386 (100,0%)

**Edad en el momento de la inclusión.** No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la edad entre los pacientes que están o no libres de crisis en la última observación ( $p=0.784$ ; test t de Student).

Tabla 48. Edad en la inclusión vs LC							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	IC <sub>95</sub>
No libre de crisis	196	37,0	16,9	34,0	10	80	(34,6; 39,4)
Libre de crisis	386	36,6	19,4	32,0	5	84	(34,7; 38,5)

Recodificando la variable edad en el momento de la inclusión, tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0.126$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 49. Edad en la inclusión (categórica) vs LC		
	No libre de crisis	Libre de crisis
5-24 años	59 (30,1%)	135 (35,0%)
25-49 años	92 (46,9%)	144 (37,3%)
50-69 años	35 (17,9%)	76 (19,7%)
≥ 70 años	10 (5,1%)	31 (8,0%)
Total	196 (100,0%)	386 (100,0%)

**Edad de inicio de la epilepsia.** La edad de inicio de la epilepsia es estadísticamente superior en los pacientes libres de crisis ( $p=0.001$ ; test U de Mann-Whitney).

Tabla 50. Edad de inicio de la epilepsia vs LC							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub>
No libre de crisis	196	18,8	16,9	14,5	1,0	72,0	(5,0; 27,0)
Libre de crisis	386	24,2	19,4	18,0	0,3	84,0	(10,0; 34,0)

Recodificando la variable edad de inicio de la epilepsia, también se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0.005$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 51. Edad inicio epilepsia (categórica) vs LC		
	No libre de crisis	Libre de crisis
0-4 años	45 (23,0%)	47 (12,2%)
5-24 años	96 (49,0%)	197 (51,0%)
25-49 años	42 (21,4%)	93 (24,1%)
50-69 años	11 (5,6%)	36 (9,3%)
≥ 70 años	2 (1,0%)	13 (3,4%)
Total	196 (100,0%)	386 (100,0%)

**Tiempo de evolución de la epilepsia.** El tiempo de evolución de la epilepsia es estadísticamente inferior en los pacientes libres de crisis ( $p<0.001$ ; test U de Mann-Whitney).

Tabla 52. Tiempo de evolución de la epilepsia vs LC							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub>
No libre de crisis	196	18,2	14,9	16,0	0	79	(5,0; 27,8)
Libre de crisis	386	12,4	14,1	7,0	0	74	(2,0; 19,0)

**Estado civil.** Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al estado civil ( $p=0.011$ ; test chi-cuadrado). Mientras que en los pacientes LC el porcentaje de pacientes solteros y casados es superior que en los no LC, en estos últimos es superior el porcentaje de 'otro' estado civil.

<b>Tabla 53. Estado civil vs LC</b>		
	<b>No libre de crisis</b>	<b>Libre de crisis</b>
Soltero/a	100 (51,0%)	214 (55,4%)
Casado/a	73 (37,2%)	151 (39,1%)
Viudo/a	5 (2,6%)	10 (2,6%)
Otro/a	18 (9,2%)	11 (2,8%)
Total	196 (100,0%)	386 (100,0%)

**Tabaquismo.** No se encuentran diferencias entre los grupos en cuanto a tabaquismo ( $p=0.570$ ; test chi-cuadrado).

<b>Tabla 54. Tabaquismo vs LC</b>		
	<b>No libre de crisis</b>	<b>Libre de crisis</b>
No	130 (66,3%)	265 (68,7%)
Sí	66 (33,7%)	121 (31,3%)
Total	196 (100,0%)	386 (100,0%)

**Alcohol.** No se encuentran diferencias entre los grupos en cuanto al consumo de alcohol ( $p=0.671$ ; test chi-cuadrado).

<b>Tabla 55. Alcohol vs LC</b>		
	<b>No libre de crisis</b>	<b>Libre de crisis</b>
No	174 (88,8%)	338 (87,6%)
Sí	22 (11,2%)	48 (12,4%)
Total	196 (100,0%)	386 (100,0%)

**Escolarización y rendimiento.** No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto el nivel de escolarización ( $p=0.465$ ; test chi-cuadrado).

<b>Tabla 56. Escolarización vs LC</b>		
	<b>No libre de crisis</b>	<b>Libre de crisis</b>
No escolarizado	10 (7,8%)	14 (5,2%)
Infantil	4 (3,1%)	8 (3,0%)
Primaria	29 (22,5%)	61 (22,7%)
Secundaria	45 (34,9%)	81 (30,1%)
Bachillerato	17 (13,2%)	57 (21,2%)
Superior	24 (18,6%)	48 (17,8%)
Total	129 (100,0%)	269 (100,0%)

Entre los pacientes escolarizados, tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento escolar ( $p=0.431$ ; test chi-cuadrado).

<b>Tabla 57. Rendimiento escolar vs LC</b>		
	<b>No libre de crisis</b>	<b>Libre de crisis</b>
Normal	91 (76,5%)	209 (82,0%)
Mal rendimiento	13 (10,9%)	27 (10,6%)
Apoyo psicopedagógico	2 (1,7%)	2 (0,8%)
Educación especial	13 (10,9%)	17 (6,7%)
Total	119 (100,0%)	255 (100,0%)

**Antecedentes personales.** No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la presencia antecedentes neurológicos, psiquiátricos o no neurológicos.

<b>Tabla 58. Antecedentes personales vs LC</b>			
	<b>No libre de crisis</b>	<b>Libre de crisis</b>	<b>p-valor</b>
Antecedentes neurológicos	77 (39,3%)	141 (36,5%)	0.516*
Retraso Psicomotor	29 (14,8%)	45 (11,7%)	0.283*
Encefalopatía perinatal	24 (12,2%)	39 (10,1%)	0.432*
TCE	22 (11,2%)	40 (10,4%)	0.750*
Convulsiones Febriles	13 (6,6%)	20 (5,2%)	0.474*
Migrañas	4 (2,0%)	12 (3,1%)	0.456*
ACV	4 (2,0%)	20 (5,2%)	0.072*
Infecciones del SNC	1 (0,5%)	8 (2,1%)	0.285**
Tumor	3 (1,5%)	6 (1,6%)	1.000**
Malformación SNC	1 (0,5%)	2 (0,5%)	1.000**
Enfermedad degenerativa	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1.000**
Enfermedad psiquiátrica	12 (6,1%)	16 (4,1%)	0.292*
Enfermedades no neurológicas	39 (19,9%)	92 (23,8%)	0.283*

\* Test chi-cuadrado

\*\* Prueba exacta de Fisher

**Antecedentes familiares.** No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación a tener o no antecedentes familiares de epilepsia ( $p=0.404$ ; test chi-cuadrado). No se puede realizar ningún test de significación estadística para analizar el nº de familiares con epilepsia porque el 50% de las celdas tienen una frecuencia esperada inferior a 5.

Tabla 59. Antecedentes familiares vs LC		
	No libre de crisis	Libre de crisis
No	150 (76,5%)	307 (79,5%)
Sí	46 (23,5%)	79 (20,5%)
1 familiar	40 (20,4%)	67 (17,4%)
2 familiares	4 (2,0%)	7 (1,8%)
3 familiares	1 (0,5%)	5 (1,3%)
4 familiares	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Total	196 (100,0%)	386 (100,0%)

Cuantitativamente, no se encuentran diferencias entre los grupos en el número de familiares con epilepsia. ( $p=0.423$ ; test U de Mann-Whitney).

Tabla 60. Nº de familiares con epilepsia vs LC							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub>
No libre de crisis	196	0,3	0,6	0,0	0	4	(0,0; 0,0)
Libre de crisis	386	0,2	0,5	0,0	0	3	(0,0; 0,0)

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al tipo de familiar con epilepsia.

<b>Tabla 61. Familiares con epilepsia vs LC</b>			
	<b>No libre de crisis</b>	<b>Libre de crisis</b>	<b>p-valor</b>
Padre	13 (6,6%)	17 (4,4%)	0.251*
Madre	14 (7,1%)	23 (6,0%)	0.580*
Hermanos	10 (5,1%)	22 (5,7%)	0.765*
Familiares paternos	6 (3,1%)	8 (2,1%)	0.609**
Familiares maternos	6 (3,1%)	18 (4,7%)	0.752**

\* Test chi-cuadrado

\*\* Prueba exacta de Fisher

**Número de crisis en el último año previo a la inclusión.** Los pacientes libres de crisis han tenido significativamente menos crisis en el último año previo a la inclusión ( $p < 0.001$ ; test U de Mann-Whitney).

<b>Tabla 62. Nº de crisis en el último año previo a la inclusión vs LC</b>							
	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>	<b>P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub></b>
No libre de crisis	196	49,8	134,7	7,5	0	1.080	(1,0; 31,0)
Libre de crisis	386	9,5	78,0	1,0	0	1.440	(0,0; 3,0)

**Tipo de epilepsia.** Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación a la presencia de crisis focales. Los pacientes no libres de crisis presentan crisis focales en mayor medida que en los pacientes libres de crisis. También presentan crisis focales secundariamente generalizadas complejas en mayor medida que los pacientes libres de crisis.

<b>Tabla 63. Tipo de crisis epiléptica vs LC</b>			
	<b>No libre de crisis</b>	<b>Libre de crisis</b>	<b>p-valor</b>
<b>Focales</b>	<b>77 (39,3%)</b>	<b>119 (30,8%)</b>	<b>0.041*</b>
Simples	11 (5,6%)	33 (8,5%)	0.205*
Motora	9 (4,6%)	30 (7,8%)	0.147*
Sensitiva	2 (1,0%)	2 (0,5%)	0.782**
Vegetativa	0 (0,0%)	0 (0,0%)	--
Psíquica	1 (0,5%)	3 (0,8%)	0.872**
Complejas	21 (10,7%)	25 (6,5%)	0.073*
Tipo 1	2 (1,0%)	2 (0,5%)	0.782**
Tipo 2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	--
Tipo 3	19 (9,7%)	23 (6,0%)	0.100*
Secundariamente generalizadas	45 (23,0%)	64 (16,6%)	0.062*
Simple	23 (11,7%)	44 (11,4%)	0.906*
Compleja	23 (11,7%)	21 (5,4%)	0.007*
<b>Generalizadas</b>	<b>110 (56,1%)</b>	<b>246 (63,7%)</b>	<b>0.075*</b>
Tónico-clónica	105 (53,6%)	223 (57,8%)	0.334*
Ausencias	2 (1,0%)	11 (2,8%)	0.265**
Clónica	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0.794**
Tónica	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0.794**
Atónica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	--
Miocónica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	--
Varios	3 (1,5%)	9 (2,3%)	0.738**
<b>No clasificables</b>	<b>9 (4,6%)</b>	<b>21 (5,4%)</b>	<b>0.662*</b>

\* Test chi-cuadrado

\*\* Prueba exacta de Fisher

Nota: tipo de crisis complejas:

- Tipo 1. Crisis parcial simple seguida de pérdida de conocimiento
- Tipo 2. Crisis parcial simple con automatismos
- Tipo 3. Trastorno conciencia seguido de trastorno parcial simple o con automatismos.

**Número de FAEs.** A los pacientes libres de crisis se les ha administrado significativamente menos FAEs que a los pacientes no libres de crisis ( $p < 0.001$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 64. Nº de FAEs vs LC		
	No libre de crisis	Libre de crisis
1 FAE	71 (36,8%)	298 (80,5%)
2 FAEs	71 (36,8%)	58 (15,7%)
3 FAEs	46 (23,8%)	14 (3,8%)
4 FAEs	5 (2,6%)	0 (0,0%)
Total	193 (100,0%)	370 (100,0%)

**Mecanismo de acción de los FAEs.** En el momento de recogerse la última respuesta, la distribución de los FAEs que recibían los pacientes según su mecanismo de acción era: en los pacientes libres de crisis, el 46,2% estaban tratados solamente con FAEs no bloqueantes del canal de sodio (NBCS), el 41,9% sólo con FAEs bloqueantes del canal de sodio (BCS) y el 11,9% con FAEs BCS+NBCS. En los pacientes no libres de crisis, el 44% estaban tratados con FAEs BCS+NBCS, el 31,6% sólo con FAEs NBCS y el 24,4% sólo FAEs BCS. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 65. Mecanismo de acción de FAEs vs LC		
	No libre de crisis	Libre de crisis
Sólo BCS	47 (24,4%)	155 (41,9%)
Sólo NBCS	61 (31,6%)	171 (46,2%)
BCS + NBCS	85 (44,0%)	44 (11,9%)
Total	193 (100,0%)	370 (100,0%)

Sin embargo, si se estudia el mecanismo de acción de los FAEs concomitantes en función del número de FAEs administrado al paciente, no se observa ninguna relación entre el mecanismo de acción de los FAEs y la respuesta.

<b>Tabla 66. Mecanismo de acción de FAEs x N° de FAEs vs LC</b>				
		<b>No libre de crisis</b>	<b>Libre de crisis</b>	<b>p-valor</b>
1 FAE	Sólo BCS	29 (40,8%)	144 (48,3%)	0.257
	Sólo NBCS	42 (59,2%)	154 (51,7%)	
2 FAEs	Sólo BCS	16 (22,5%)	11 (19,0%)	0.571
	Sólo NBCS	13 (18,3%)	15 (25,9%)	
	BCS + NBCS	42 (59,2%)	32 (55,2%)	
3 FAEs	Sólo BCS	2 (4,3%)	0 (0,0%)	0.728
	Sólo NBCS	6 (13,0%)	2 (14,3%)	
	BCS + NBCS	38 (82,6%)	12 (85,7%)	
4 FAEs	BCS + NBCS	5 (100,0%)	0 (0,0%)	--

### 5.1.3 Regresión logística

Las variables independientes que se pre-seleccionan para formar parte del modelo de regresión logística binaria son: edad en el momento de la inclusión ( $p=0.126$ ), edad de inicio de la epilepsia - continua ( $p=0.001$ ), edad de inicio de la epilepsia categórica ( $p=0.005$ ), tiempo de evolución de la epilepsia ( $p<0.001$ ), estado civil ( $p=0.011$ ), antecedentes personales de ACV ( $p=0.072$ ), número de crisis en el último año previo a la inclusión ( $p<0.001$ ), presencia de crisis focales ( $p=0.041$ ), presencia de crisis focales simples ( $p=0.205$ ), presencia de crisis focales simples motoras ( $p=0.147$ ), presencia de crisis focales complejas ( $p=0.073$ ), presencia de crisis focales complejas tipo 3 ( $p=0.100$ ), presencia de crisis focales secundariamente generalizadas ( $p=0.062$ ), presencia de crisis focales secundariamente generalizadas complejas ( $p=0.007$ ), presencia de crisis primariamente generalizadas ( $p=0.075$ ), número de fármacos administrados ( $p<0.001$ ) y mecanismo de acción de los FAEs en la última respuesta ( $p<0.001$ ).

El mejor modelo resultante mantiene las variables siguientes: el número de crisis en el último año previo a la inclusión y el número de FAEs administrados. El modelo no mantiene ninguna interacción entre variables.

Número de crisis. El número de crisis durante el año anterior a la inclusión es un factor de riesgo de no estar libre de crisis. El OR=1,005 [IC<sub>95</sub>=(1,002; 1,009)]. Refleja cuántas veces es más probable no estar libre de crisis por cada unidad que se incrementa el número de crisis. Aunque resulta estadísticamente distinto de 1 (p=0.033) es un OR muy bajo.

Número de FAEs. El número de FAEs es un factor de riesgo de no estar libre de crisis. El OR=3,891 [IC<sub>95</sub>=(2,954; 5,365)]. Refleja cuántas veces es más probable no estar libre de crisis por cada unidad que se incrementa el número de FAEs.

<b>Tabla 67. Modelo regresión logística binaria</b>					
	<b>Coefficiente</b>	<b>SE</b>	<b>OR</b>	<b>IC<sub>95</sub>(OR)</b>	<b>p</b>
Número de crisis	0,003	0,001	1,005	(1,002; 1,009)	0.033
Número de FAEs	1,382	0,152	3,891	(2,954; 5,365)	0.000
Constante	-2,813				0.000

## 5.2 Pacientes respondedores (R≥50%)

El porcentaje de pacientes con R≥50% al año de iniciar el tratamiento, es del 80%, variando significativamente a lo largo del tiempo ( $p < 0.001$ ; test de Cochran).

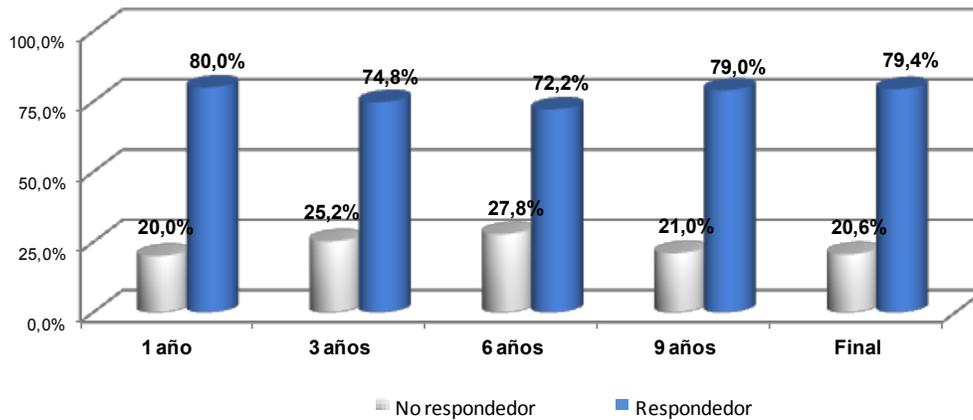
En la visita final, el porcentaje de pacientes respondedores es del 79,4%, sin que se observe variación con el primer año de tratamiento ( $p = 0.627$ ; test de McNemar).

A lo largo del periodo de observación, 532 pacientes (91,4%) han sido respondedores en algún momento.

En la siguiente tabla se describen los pacientes respondedores en cada visita.

Tabla 68. Pacientes respondedores					
	1 año	3 años	6 años	9 años	Final
No	112 (20,0%)	107 (25,2%)	100 (27,8%)	47 (21,0%)	120 (20,6%)
Sí	447 (80,0%)	317 (74,8%)	260 (72,2%)	177 (79,0%)	462 (79,4%)
Total	559 (100,0%)	424 (100,0%)	360 (100,0%)	224 (100,0%)	582 (100,0%)

Gráfico 27. Pacientes respondedores



### 5.2.1 Tiempo hasta respuesta

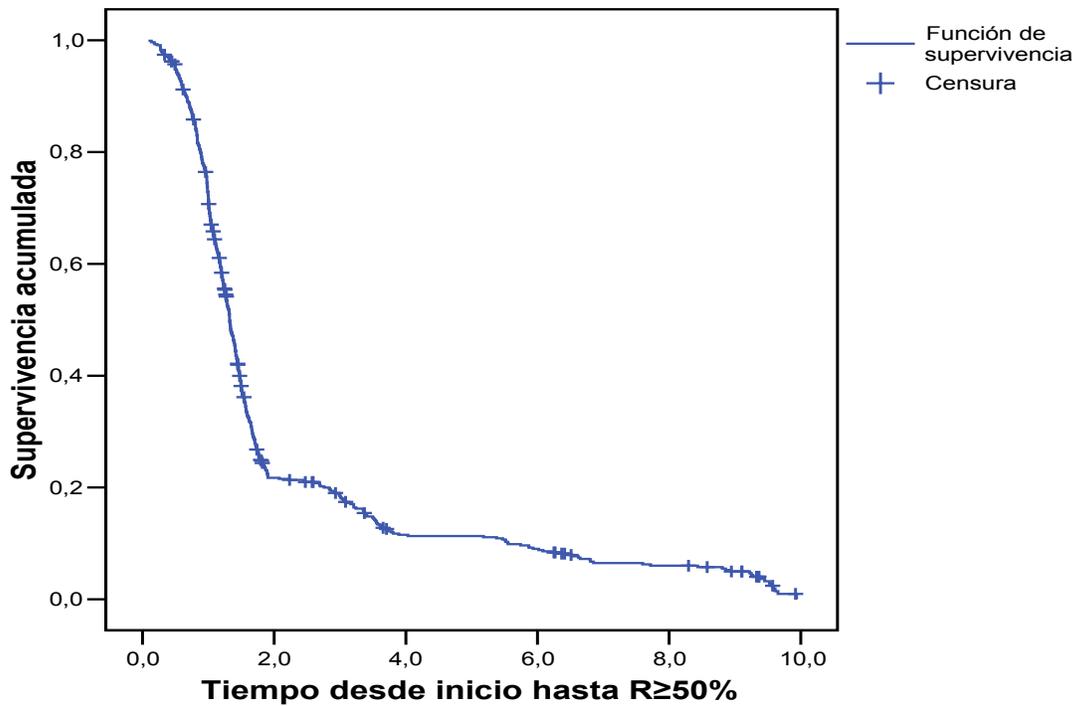
Tiempo hasta respuesta es el tiempo transcurrido desde la inclusión del paciente hasta que es respondedor (por primera vez).

Quinientos treinta y dos pacientes fueron respondedores en algún momento del seguimiento.

El tiempo medio transcurrido hasta que un paciente fue respondedor es de 2,1 años. Tiempo mediano: 1,3 años.

Tabla 69. Tiempo hasta R $\geq$ 50%					
N	Eventos	Tiempo mediano	Tiempo medio	D.T.	IC <sub>95</sub>
582	532	1,3	2,1	0,1	(1,9; 2,3)

Gráfico 28. Tiempo hasta R $\geq$ 50%



### 5.2.2 Características de los pacientes R≥50%

**Sexo.** No se encuentran diferencias en la distribución del sexo de los pacientes en función que sean o no respondedores en la última observación ( $p=0.278$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 70. Sexo vs R≥50%		
	No respondedor	Respondedor
Varón	63 (52,5%)	268 (58,0%)
Mujer	57 (47,5%)	194 (42,0%)
Total	120 (100,0%)	462 (100,0%)

**Edad en el momento de la inclusión.** No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la edad entre los pacientes que son o no respondedores en la última observación ( $p=0.993$ ; test t de Student).

Tabla 71. Edad en la inclusión vs R≥50%							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	IC <sub>95</sub>
No respondedor	120	36,7	18,0	32,0	10	80	(33,4; 40,0)
Respondedor	462	36,7	18,8	33,5	5	84	(35,0; 38,4)

Recodificando la variable edad en el momento de la inclusión, tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0.795$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 72. Edad en la inclusión (categórica) vs R≥50%		
	No respondedor	Respondedor
5-24 años	42 (35,0%)	152 (32,9%)
25-49 años	49 (40,8%)	187 (40,5%)
50-69 años	23 (19,2%)	88 (19,0%)
≥ 70 años	6 (5,0%)	35 (7,6%)
Total	120 (100,0%)	462 (100,0%)

**Edad de inicio de la epilepsia.** La edad de inicio de la epilepsia es estadísticamente superior en los pacientes respondedores ( $p=0.043$ ; test U de Mann-Whitney).

Tabla 73. Edad de inicio de la epilepsia vs R≥50%							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub>
No respondedor	120	19,6	17,7	15,0	1,0	72,0	(5,3; 29,3)
Respondedor	462	23,1	19,0	18,0	0,3	84,0	(9,0; 33,0)

Recodificando la variable edad de inicio de la epilepsia, también se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0.041$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 74. Edad inicio epilepsia (categórica) vs R≥50%		
	No respondedor	Respondedor
0-4 años	29 (24,2%)	63 (13,6%)
5-24 años	59 (49,2%)	234 (50,6%)
25-49 años	23 (19,2%)	112 (24,2%)
50-69 años	8 (6,7%)	39 (8,4%)
≥ 70 años	1 (0,8%)	14 (3,0%)
Total	120 (100,0%)	462 (100,0%)

**Tiempo de evolución de la epilepsia.** El tiempo de evolución de la epilepsia es estadísticamente inferior en los pacientes respondedores ( $p=0.010$ ; test U de Mann-Whitney).

Tabla 75. Tiempo de evolución de la epilepsia vs R≥50%							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub>
No respondedor	120	17,2	15,1	15,0	0	79	(3,3; 27,0)
Respondedor	462	13,6	14,5	8,0	0	74	(2,0; 20,0)

**Estado civil.** No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al estado civil ( $p=0.802$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 76. Estado civil vs R $\geq$ 50%		
	No respondedor	Respondedor
Soltero/a	65 (54,2%)	249 (53,9%)
Casado/a	44 (36,7%)	180 (39,0%)
Viudo/a	3 (2,5%)	12 (2,6%)
Otro/a	8 (6,7%)	21 (4,5%)
Total	120 (100,0%)	462 (100,0%)

**Tabaquismo.** No se encuentran diferencias entre los grupos en cuanto a tabaquismo ( $p=0.575$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 77. Tabaquismo vs R $\geq$ 50%		
	No respondedor	Respondedor
No	84 (70,0%)	311 (67,3%)
Sí	36 (30,0%)	151 (32,7%)
Total	120 (100,0%)	462 (100,0%)

**Alcohol.** No se encuentran diferencias entre los grupos en cuanto al consumo de alcohol ( $p=0.892$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 78. Alcohol vs R $\geq$ 50%		
	No respondedor	Respondedor
No	106 (88,3%)	406 (87,9%)
Sí	14 (11,7%)	56 (12,1%)
Total	120 (100,0%)	462 (100,0%)

**Escolarización y rendimiento.** No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto el nivel de escolarización ( $p=0.964$ ; test chi-cuadrado).

<b>Tabla 79. Escolarización vs R<math>\geq</math>50%</b>		
	<b>No respondedor</b>	<b>Respondedor</b>
No escolarizado	6 (7,8%)	18 (5,6%)
Infantil	3 (3,9%)	9 (2,8%)
Primaria	16 (20,8%)	74 (23,1%)
Secundaria	25 (32,5%)	101 (31,5%)
Bachillerato	14 (18,2%)	60 (18,7%)
Superior	13 (16,9%)	59 (18,4%)
Total	77 (100,0%)	321 (100,0%)

Entre los pacientes escolarizados, tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento escolar ( $p=0.056$ ; test chi-cuadrado).

<b>Tabla 80. Rendimiento escolar vs R<math>\geq</math>50%</b>		
	<b>No respondedor</b>	<b>Respondedor</b>
Normal	50 (70,4%)	250 (82,5%)
Mal rendimiento	9 (12,7%)	31 (10,2%)
Apoyo psicopedagógico	1 (1,4%)	3 (1,0%)
Educación especial	11 (15,5%)	19 (6,3%)
Total	71 (100,0%)	303 (100,0%)

**Antecedentes personales.** No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la presencia antecedentes neurológicos, psiquiátricos o no neurológicos.

<b>Tabla 81. Antecedentes personales vs R≥50%</b>			
	<b>No respondedor</b>	<b>Respondedor</b>	<b>p-valor</b>
Antecedentes neurológicos	51 (42,5%)	167 (36,1%)	0.200*
Retraso Psicomotor	17 (14,2%)	57 (12,3%)	0.592*
Encefalopatía perinatal	18 (15,0%)	45 (9,7%)	0.098*
TCE	14 (11,7%)	48 (10,4%)	0.686*
Convulsiones Febriles	8 (6,7%)	25 (5,4%)	0.596*
Migrañas	3 (2,5%)	13 (2,8%)	1.000**
ACV	4 (3,3%)	20 (4,3%)	0.799*
Infecciones del SNC	1 (0,8%)	8 (1,7%)	0.694**
Tumor	2 (1,7%)	7 (1,5%)	1.000**
Malformación SNC	0 (0,0%)	3 (0,6%)	1.000**
Enfermedad degenerativa	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1.000**
Enfermedad psiquiátrica	5 (4,2%)	23 (5,0%)	0.711*
Enfermedades no neurológicas	28 (23,3%)	103 (22,3%)	0.808*

\* Test chi-cuadrado

\*\* Prueba exacta de Fisher

**Antecedentes familiares.** No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación a tener o no antecedentes familiares de epilepsia ( $p=0.579$ ; test chi-cuadrado). No se puede realizar ningún test de significación estadística para analizar el nº de familiares con epilepsia porque el 50% de las celdas tienen una frecuencia esperada inferior a 5.

Tabla 82. Antecedentes familiares vs R $\geq$ 50%		
	No respondedor	Respondedor
No	92 (76,7%)	365 (79,0%)
Sí	28 (23,3%)	97 (21,0%)
1 familiar	92 (76,7%)	365 (79,0%)
2 familiares	24 (20,0%)	83 (18,0%)
3 familiares	3 (2,5%)	8 (1,7%)
4 familiares	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Total	120 (100,0%)	462 (100,0%)

Cuantitativamente, no se encuentran diferencias entre los grupos en el número de familiares con epilepsia. ( $p=0.585$ ; test U de Mann-Whitney).

Tabla 83. Nº de familiares con epilepsia vs R $\geq$ 50%							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub>
No respondedor	120	0,3	0,5	0,0	0	3	(0,0; 0,0)
Respondedor	462	0,3	0,6	0,0	0	4	(0,0; 0,0)

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al tipo de familiar con epilepsia.

<b>Tabla 84. Familiares con epilepsia vs R≥50%</b>			
	<b>No respondedor</b>	<b>Respondedor</b>	<b>p-valor</b>
Padre	6 (5,0%)	24 (5,2%)	0.931*
Madre	10 (8,3%)	27 (5,8%)	0.319*
Hermanos	7 (5,8%)	25 (5,4%)	0.857*
Familiares paternos	2 (1,7%)	12 (2,6%)	0.796**
Familiares maternos	3 (2,5%)	21 (4,5%)	0.455**

\* Test chi-cuadrado

\*\* Prueba exacta de Fisher

**Número de crisis en el último año previo a la inclusión.** Los pacientes respondedores han tenido significativamente menos crisis en el último año previo a la inclusión ( $p < 0.001$ ; test U de Mann-Whitney).

<b>Tabla 85. Nº de crisis en el último año previo a la inclusión vs R≥50%</b>							
	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>	<b>P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub></b>
No respondedor	120	30,1	73,2	3,0	0,0	360	(1,0; 23,5)
Respondedor	462	21,3	108,7	1,0	0,0	1.440	(0,0; 6,0)

**Tipo de epilepsia.** Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación a la presencia de crisis focales complejas. Los pacientes no respondedores presentan crisis focales complejas en mayor medida que en los pacientes respondedores.

<b>Tabla 86. Tipo de crisis epiléptica vs R≥50%</b>			
	<b>No respondedor</b>	<b>Respondedor</b>	<b>p-valor</b>
<b>Focales</b>	<b>44 (36,7%)</b>	<b>152 (32,9%)</b>	<b>0.437*</b>
Simples	5 (4,2%)	39 (8,4%)	0.114*
Motora	4 (3,4%)	35 (8,2%)	0.098*
Sensitiva	0 (0,0%)	2 (0,4%)	0.687**
Vegetativa	0 (0,0%)	0 (0,0%)	--
Psíquica	1 (0,8%)	2 (0,4%)	0.865**
Complejas	15 (12,5%)	31 (6,7%)	0.036*
Tipo 1	1 (0,8%)	3 (0,6%)	0.687**
Tipo 2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	--
Tipo 3	14 (11,7%)	28 (6,1%)	0.034*
Secundariamente generalizadas	24 (20,0%)	85 (18,4%)	0.688*
Simple	14 (11,7%)	53 (11,5%)	0.950*
Compleja	11 (9,2%)	33 (7,1%)	0.455*
<b>Generalizadas</b>	<b>71 (59,2%)</b>	<b>285 (61,7%)</b>	<b>0.616*</b>
Tónico-clónica	67 (55,8%)	261 (56,5%)	0.896*
Ausencias	1 (0,8%)	12 (2,6%)	0.413**
Clónica	0 (0,0%)	2 (0,4%)	0.877**
Tónica	0 (0,0%)	2 (0,4%)	0.877**
Atónica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	--
Miocónica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	--
Varios	3 (2,5%)	9 (1,9%)	1.000**
<b>No clasificables</b>	<b>5 (4,2%)</b>	<b>25 (5,4%)</b>	<b>0.583*</b>

\* Test chi-cuadrado

\*\* Prueba exacta de Fisher

Nota: tipo de crisis complejas:

- Tipo 1. Crisis parcial simple seguida de pérdida de conocimiento
- Tipo 2. Crisis parcial simple con automatismos
- Tipo 3. Trastorno conciencia seguido de trastorno parcial simple o con automatismos.

**Número de FAEs.** A los pacientes respondedores se les ha administrado significativamente menos FAEs que a los pacientes no respondedores ( $p < 0.001$ ; test chi-cuadrado).

<b>Tabla 87. N° de FAEs vs R&gt;50%</b>		
	<b>No respondedor</b>	<b>Respondedor</b>
1 FAE	49 (41,5%)	321 (72,0%)
2 FAEs	43 (36,4%)	95 (21,3%)
3 FAEs	23 (19,5%)	29 (6,5%)
4 FAEs	3 (2,5%)	1 (0,2%)
Total	118 (100,0%)	446 (100,0%)

**Mecanismo de acción de los FAEs.** En el momento de recogerse la última respuesta, la distribución de los FAEs que recibían los pacientes según su mecanismo de acción era: en los pacientes respondedores, el 43,5% estaban tratados solamente con FAEs no bloqueantes del canal de sodio (NBCS), el 39,7% sólo con FAEs bloqueantes del canal de sodio (BCS) y el 16,8% con FAEs BCS+NBCS. En los pacientes no respondedores, el 39% estaban tratados con FAEs BCS+NBCS, el 33,9% sólo con FAEs NBCS y el 27,1% sólo FAEs BCS. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ; test chi-cuadrado).

<b>Tabla 88. Mecanismo de acción de FAEs vs R&gt;50%</b>		
	<b>No respondedor</b>	<b>Respondedor</b>
Sólo BCS	32 (27,1%)	177 (39,7%)
Sólo NBCS	40 (33,9%)	194 (43,5%)
BCS + NBCS	46 (39,0%)	75 (16,8%)
Total	118 (100,0%)	446 (100,0%)

Sin embargo, si se estudia el mecanismo de acción de los FAEs concomitantes en función del número de FAEs administrado al paciente, no se observa ninguna relación entre el mecanismo de acción de los FAEs y la respuesta.

<b>Tabla 89. Mecanismo de acción de FAEs x N° de FAES vs R&gt;50%</b>				
		<b>No respondedor</b>	<b>Respondedor</b>	<b>p-valor</b>
1 FAE	Sólo BCS	20 (40,8%)	159 (49,5%)	0.255
	Sólo NBCS	29 (59,2%)	162 (50,5%)	
2 FAEs	Sólo BCS	12 (27,9%)	18 (18,9%)	0.099
	Sólo NBCS	6 (14,0%)	29 (30,5%)	
	BCS + NBCS	25 (58,1%)	48 (50,5%)	
3 FAEs	Sólo NBCS	5 (21,7%)	3 (10,3%)	0.258
	BCS + NBCS	18 (78,3%)	26 (89,7%)	
4 FAEs	BCS + NBCS	3 (100,0%)	1 (100,0%)	--

### 5.2.3 Regresión logística

Las variables independientes que se pre-seleccionan para formar parte del modelo de regresión logística binaria son: edad de inicio de la epilepsia - continua ( $p=0.043$ ), edad de inicio de la epilepsia categórica ( $p=0.041$ ), tiempo de evolución de la epilepsia ( $p=0.010$ ), rendimiento escolar ( $p=0.056$ ), antecedentes personales neurológicos ( $p=0.200$ ) y de encefalopatía perinatal ( $p=0.098$ ), número de crisis en el último año previo a la inclusión ( $p<0.001$ ), presencia de crisis focales simples ( $p=0.114$ ), presencia de crisis focales simples motoras ( $p=0.098$ ), presencia de crisis focales complejas ( $p=0.036$ ), presencia de crisis focales complejas tipo 3 ( $p=0.034$ ), número de FAEs ( $p<0.001$ ) y mecanismo de acción de los FAEs en la última respuesta ( $p<0.001$ ).

No se puede obtener ningún modelo multivariante que explique la respuesta de los pacientes. El único factor de riesgo que permanece en el modelo es el número de FAEs con un  $OR=2,444$  [ $IC_{95}=(1,854; 3,222)$ ].

### 5.3 Número de FAEs en pacientes con epilepsia controlada

La tabla 111 muestra el número de FAEs que han precisado los paciente con un buen control de la epilepsia hasta lograr la misma (LC y respondedores). La mayoría de estos pacientes reciben sólo entre 1-3 FAEs hasta lograr su estabilización.

Nota: Hay 13 pacientes con 0 FAEs previos. La mayoría entran libres de crisis y solamente tienen visita basal y final. Posiblemente crisis única.

<b>Tabla 90. N° de FAEs y respuesta</b>			
	<b>N</b>	<b>Mejoría ≥ 50%</b>	<b>Libres de crisis</b>
0 FAEs	13	13 (100,0%)	13 (100,0%)
1 FAE	220	196 (89,1%)	186 (84,5%)
2 FAEs	182	139 (76,4%)	122 (67,0%)
3 FAEs	83	65 (78,3%)	40 (48,2%)
4 FAEs	43	27 (62,8%)	15 (34,9%)
≥5 FAEs	41	22 (53,7%)	10 (24,4%)
Total	582		

Gráfico 29. Curva de respuesta (libres de crisis) según nº de fármacos

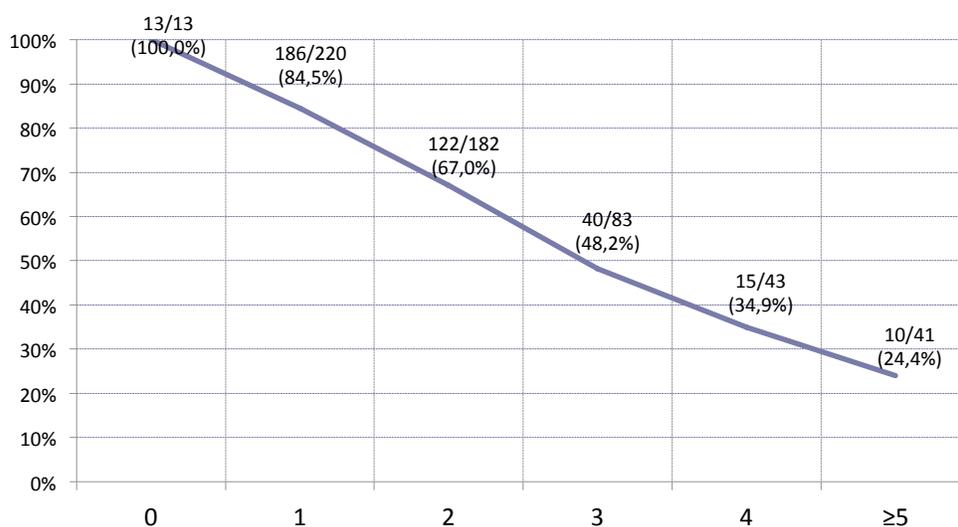
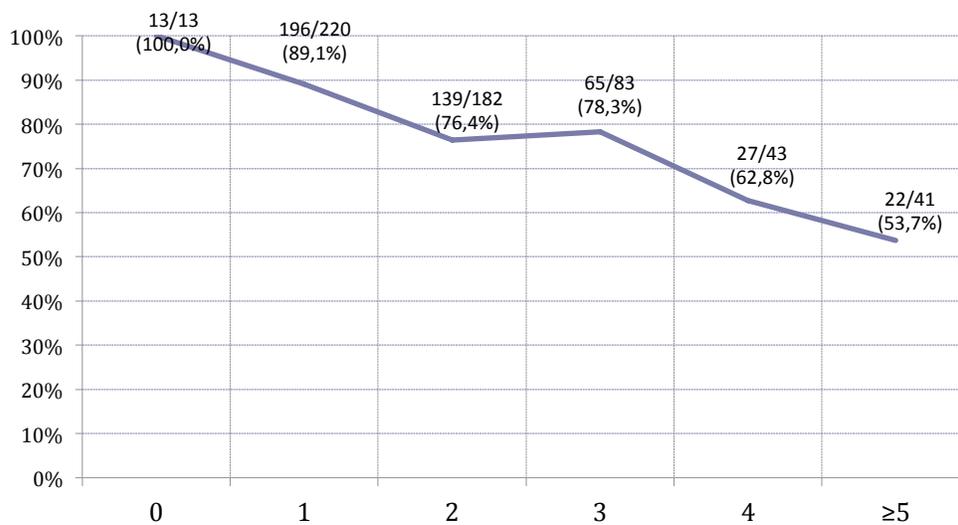


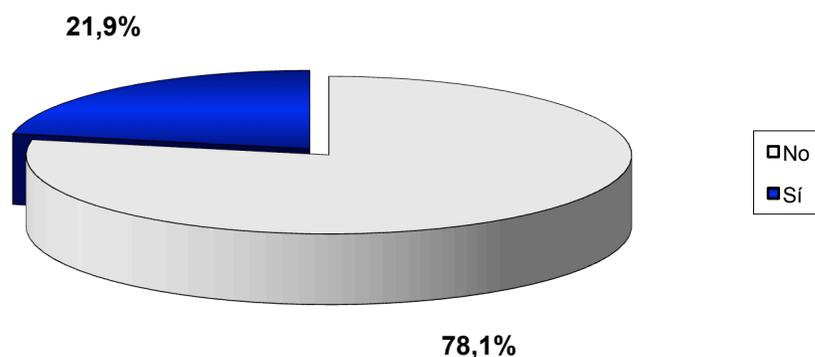
Gráfico 30. Curva de respuesta (respondedores ≥ 50%) según nº de fármacos



## 6. Farmacorresistencia

De los 582 pacientes a los que se les realizó seguimiento, en 21 casos no se puede determinar si son o no farmacorresistentes. El 21,9% de los pacientes son farmacorresistentes.

Gráfico 31. Pacientes farmacorresistentes



### 6.1 Características de los pacientes con EFR

**Sexo.** No se encuentran diferencias en la distribución del sexo de los pacientes en función que los pacientes sean o no farmacorresistentes ( $p=0.990$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 91. Sexo vs farmacorresistencia		
	No resistente	Resistente
Varón	249 (56,8%)	70 (56,9%)
Mujer	189 (43,2%)	53 (43,1%)
Total	438 (100,0%)	123 (100,0%)

**Edad en el momento de la inclusión.** No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la edad entre los entre los grupos ( $p=0.657$ ; test t de Student).

Tabla 92. Edad en la inclusión vs farmacorresistencia							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	IC <sub>95</sub>
No resistente	438	37,0	19,2	32,0	5	84	(35,2; 38,8)
Resistente	123	36,2	17,2	34,0	10	82	(33,1; 39,3)

Recodificando la variable edad en el momento de la inclusión, tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0.059$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 93 Edad (categórica) vs farmacorresistencia		
	No resistente	Resistente
5-24 años	148 (33,8%)	41 (33,3%)
25-49 años	165 (37,7%)	59 (48,0%)
50-69 años	93 (21,2%)	14 (11,4%)
≥ 70 años	32 (7,3%)	9 (7,3%)
Total	438 (100,0%)	123 (100,0%)

**Edad de inicio de la epilepsia.** La edad de inicio de la epilepsia es estadísticamente inferior en los pacientes resistentes ( $p<0.001$ ; test U de Mann-Whitney).

Tabla 94. Edad de inicio de la epilepsia vs farmacorresistencia							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub>
No resistente	438	24,2	19,4	18,0	0,3	84,0	(10,0; 34,3)
Resistente	123	16,5	15,5	12,0	1,0	71,0	(4,0; 24,0)

Recodificando la variable edad de inicio de la epilepsia, también se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0.001$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 95. Edad inicio epilepsia (categórica) vs farmacorresistencia		
	No resistente	Resistente
0-4 años	227 (51,8%)	61 (49,6%)
5-24 años	103 (23,5%)	23 (18,7%)
25-49 años	42 (9,6%)	4 (3,3%)
50-69 años	13 (3,0%)	2 (1,6%)
≥ 70 años	227 (51,8%)	61 (49,6%)
Total	438 (100,0%)	123 (100,0%)

**Tiempo de evolución de la epilepsia.** El tiempo de evolución de la epilepsia es estadísticamente superior en los pacientes resistentes ( $p < 0.001$ ; test U de Mann-Whitney).

Tabla 96. Tiempo de evolución de la epilepsia vs farmacorresistencia							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub>
No resistente	438	12,8	14,3	7,0	0	67	(2,0; 20,0)
Resistente	123	19,7	15,3	16,0	0	79	(8,0; 29,0)

**Estado civil.** Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al estado civil ( $p = 0.001$ ; test chi-cuadrado).

Tabla 97. Estado civil vs farmacorresistencia		
	No resistente	Resistente
Soltero/a	234 (53,4%)	71 (57,7%)
Casado/a	177 (40,4%)	36 (29,3%)
Viudo/a	13 (3,0%)	2 (1,6%)
Otro/a	14 (3,2%)	14 (11,4%)
Total	438 (100,0%)	123 (100,0%)

**Tabaquismo.** No se encuentran diferencias entre los grupos en cuanto a tabaquismo ( $p=0.449$ ; test chi-cuadrado).

<b>Tabla 98. Tabaquismo vs farmacorresistencia</b>		
	<b>No resistente</b>	<b>Resistente</b>
No	294 (67,1%)	87 (70,7%)
Sí	144 (32,9%)	36 (29,3%)
Total	438 (100,0%)	123 (100,0%)

**Alcohol.** No se encuentran diferencias entre los grupos en cuanto al consumo de alcohol ( $p=0.125$ ; test chi-cuadrado).

<b>Tabla 99. Alcohol vs farmacorresistencia</b>		
	<b>No resistente</b>	<b>Resistente</b>
No	380 (86,8%)	113 (91,9%)
Sí	58 (13,2%)	10 (8,1%)
Total	438 (100,0%)	123 (100,0%)

**Escolarización y rendimiento.** No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto el nivel de escolarización ( $p=0.186$ ; test chi-cuadrado).

<b>Tabla 100. Escolarización vs farmacorresistencia</b>		
	<b>No resistente</b>	<b>Resistente</b>
No escolarizado	16 (5,4%)	8 (9,3%)
Infantil	7 (2,4%)	4 (4,7%)
Primaria	66 (22,4%)	18 (20,9%)
Secundaria	90 (30,6%)	28 (32,6%)
Bachillerato	62 (21,1%)	9 (10,5%)
Superior	53 (18,0%)	19 (22,1%)
Total	294 (100,0%)	86 (100,0%)

Entre los pacientes escolarizados, tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento escolar ( $p=0.144$ ; test chi-cuadrado).

<b>Tabla 101. Rendimiento escolar vs farmacorresistencia</b>		
	<b>No resistente</b>	<b>Resistente</b>
Normal	227 (81,7%)	58 (74,4%)
Mal rendimiento	31 (11,2%)	8 (10,3%)
Apoyo psicopedagógico	3 (1,1%)	1 (1,3%)
Educación especial	17 (6,1%)	11 (14,1%)
Total	278 (100,0%)	78 (100,0%)

**Antecedentes personales.** No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la presencia antecedentes psiquiátricos o no neurológicos. En antecedentes neurológicos, el porcentaje de retraso psicomotor es superior en los pacientes resistentes.

<b>Tabla 102. Antecedentes personales vs farmacoresistencia</b>			
	<b>No resistente</b>	<b>Resistente</b>	<b>p-valor</b>
Antecedentes neurológicos	157 (35,8%)	54 (43,9%)	0.103*
Retraso Psicomotor	50 (11,4%)	23 (18,7%)	0.034*
Encefalopatía perinatal	45 (10,3%)	15 (12,2%)	0.542*
TCE	44 (10,0%)	16 (13,0%)	0.348*
Convulsiones Febriles	24 (5,5%)	7 (5,7%)	0.928*
Migrañas	13 (3,0%)	3 (2,4%)	1.000**
ACV	21 (4,8%)	2 (1,6%)	0.117*
Infecciones del SNC	8 (1,8%)	1 (0,8%)	0.429**
Tumor	6 (1,4%)	2 (1,6%)	0.689**
Malformación SNC	2 (0,5%)	1 (0,8%)	0.525**
Enfermedad degenerativa	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1.000**
Enfermedad psiquiátrica	19 (4,3%)	9 (7,3%)	0.180*
Enfermedades no neurológicas	103 (23,5%)	23 (18,7%)	0.258*

\* Test chi-cuadrado

\*\* Prueba exacta de Fisher

**Antecedentes familiares.** No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación a tener o no antecedentes familiares de epilepsia ( $p=0.715$ ; test chi-cuadrado). No se puede realizar ningún test de significación estadística para analizar el nº de familiares con epilepsia porque el 50% de las celdas tienen una frecuencia esperada inferior a 5.

<b>Tabla 103. Antecedentes familiares vs farmacorresistencia</b>		
	<b>No resistente</b>	<b>Resistente</b>
No	345 (78,8%)	95 (77,2%)
Sí	93 (21,2%)	28 (22,8%)
1 familiar	78 (17,8%)	25 (20,3%)
2 familiares	8 (1,8%)	3 (2,4%)
3 familiares	6 (1,4%)	0 (0,0%)
4 familiares	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Total	438 (100,0%)	123 (100,0%)

Cuantitativamente, no se encuentran diferencias entre los grupos en el número de familiares con epilepsia. ( $p=0.770$ ; test U de Mann-Whitney).

<b>Tabla 104. N° de familiares con epilepsia vs farmacorresistencia</b>							
	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>	<b>P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub></b>
No resistente	438	0,3	0,6	0,0	0	4	(0,0; 0,0)
Resistente	123	0,3	0,5	0,0	0	2	(0,0; 0,0)

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al tipo de familiar con epilepsia, excepto en familiares paternos.

<b>Tabla 105. Familiares con epilepsia vs farmacorresistencia</b>			
	<b>No resistente</b>	<b>Resistente</b>	<b>p-valor</b>
Padre	23 (5,3%)	7 (5,7%)	0.848*
Madre	27 (6,2%)	7 (5,7%)	0.846*
Hermanos	28 (6,4%)	3 (2,4%)	0.090*
Familiares paternos	8 (1,8%)	6 (4,9%)	0.000**
Familiares maternos	18 (4,1%)	6 (4,9%)	0.710**

\* Test chi-cuadrado

\*\* Prueba exacta de Fisher

**Número de crisis en el último año previo a la inclusión.** Los pacientes resistentes han tenido significativamente más crisis en el último año previo a la inclusión ( $p < 0.001$ ; test U de Mann-Whitney).

<b>Tabla 106. Nº de crisis en el último año previo a la inclusión vs farmacorresistencia</b>							
	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>	<b>P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub></b>
No resistente	438	11,7	82,7	1,0	0	1.440	(0,0; 3,0)
Resistente	123	61,5	149,3	13,0	0	1.080	(2,0; 45,0)

**Tipo de epilepsia.** Se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación a la presencia de crisis focales. Los pacientes resistentes presentan crisis focales en mayor medida que los pacientes no resistentes, en concreto secundariamente generalizadas complejas.

Los pacientes no resistentes presentan crisis primariamente generalizadas en mayor medida que los pacientes no resistentes, en concreto tónico-clónicas.

<b>Tabla 107. Tipo de crisis epiléptica vs farmacorresistencia</b>			
	<b>No resistente</b>	<b>Resistente</b>	<b>p-valor</b>
<b>Focales</b>	<b>130 (29,7%)</b>	<b>57 (46,3%)</b>	<b>0.001*</b>
Simples	34 (7,8%)	9 (7,3%)	0.869*
Motora	29 (6,6%)	9 (7,3%)	0.786*
Sensitiva	3 (0,7%)	1 (0,8%)	0.648**
Vegetativa	0 (0,0%)	0 (0,0%)	--
Psíquica	3 (0,7%)	0 (0,0%)	0.825**
Complejas	32 (7,3%)	14 (11,4%)	0.145*
Tipo 1	4 (0,9%)	0 (0,0%)	0.648**
Tipo 2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	--
Tipo 3	28 (6,4%)	14 (11,4%)	0.063*
Secundariamente generalizadas	66 (15,1%)	35 (28,5%)	0.001*
Simple	48 (11,0%)	17 (13,8%)	0.381*
Compleja	19 (4,3%)	19 (15,4%)	0.000*
<b>Generalizadas</b>	<b>282 (64,4%)</b>	<b>62 (50,4%)</b>	<b>0.005*</b>
Tónico-clónica	260 (59,4%)	58 (47,2%)	0.016*
Ausencias	11 (2,5%)	1 (0,8%)	0.636**
Clónica	2 (0,5%)	0 (0,0%)	0.821**
Tónica	2 (0,5%)	0 (0,0%)	0.821**
Atónica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	--
Miocónica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	--
Varios	7 (1,6%)	3 (2,4%)	0.813**
<b>No clasificables</b>	<b>26 (5,9%)</b>	<b>4 (3,3%)</b>	<b>0.242*</b>

\* Test chi-cuadrado

\*\* Prueba exacta de Fisher

Nota: tipo de crisis complejas:

- Tipo 1. Crisis parcial simple seguida de pérdida de conocimiento
- Tipo 2. Crisis parcial simple con automatismos
- Tipo 3. Trastorno conciencia seguido de trastorno parcial simple o con automatismos.

**Número de FAEs.** A los pacientes resistentes se les ha administrado significativamente más FAEs que a los pacientes no resistentes ( $p < 0.001$ ; test chi-cuadrado).

<b>Tabla 108. Nº de FAEs vs farmacorresistencia</b>		
	<b>No resistente</b>	<b>Resistente</b>
1 FAE	336 (79,8%)	23 (18,9%)
2 FAEs	72 (17,1%)	53 (43,4%)
3 FAEs	13 (3,1%)	41 (33,6%)
4 FAEs	0 (0,0%)	5 (4,1%)
Total	421 (100,0%)	122 (100,0%)

**Mecanismo de acción de los FAEs.** En el momento de recogerse la última respuesta, la distribución de los FAEs que recibían los pacientes según su mecanismo de acción era: en los pacientes no resistentes, el 46,8% estaban tratados solamente con FAEs no bloqueantes del canal de sodio (NBCS), el 40,4% sólo con FAEs bloqueantes del canal de sodio (BCS) y el 12,8% con FAEs BCS+NBCS. En los pacientes resistentes, el 57,4% estaban tratados con FAEs BCS+NBCS, el 22,1% sólo con FAEs NBCS y el 20,5% sólo FAEs BCS. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ; test chi-cuadrado).

<b>Tabla 109. Mecanismo de acción de FAEs vs farmacorresistencia</b>		
	<b>No resistente</b>	<b>Resistente</b>
Sólo BCS	170 (40,4%)	25 (20,5%)
Sólo NBCS	197 (46,8%)	27 (22,1%)
BCS + NBCS	54 (12,8%)	70 (57,4%)
Total	421 (100,0%)	122 (100,0%)

Sin embargo, si se estudia el mecanismo de acción de los FAEs concomitantes en función del número de FAEs administrado al paciente, no se observa ninguna relación entre el mecanismo de acción de los FAEs y la respuesta.

<b>Tabla 110. Mecanismo de acción de FAEs x N° de FAEs vs farmacorresistencia</b>				
		<b>No resistente</b>	<b>Resistente</b>	<b>p-valor</b>
1 FAE	Sólo BCS	156 (46,4%)	12 (52,2%)	0.593
	Sólo NBCS	180 (53,6%)	11 (47,2%)	
2 FAEs	Sólo BCS	14 (19,4%)	12 (22,6%)	0.904
	Sólo NBCS	15 (20,8%)	11 (20,8%)	
	BCS + NBCS	43 (59,7%)	30 (56,6%)	
3 FAEs	Sólo BCS	0 (0,0%)	1 (2,4%)	--
	Sólo NBCS	2 (15,4%)	5 (12,2%)	
	BCS + NBCS	11 (84,6%)	35 (85,4%)	
4 FAEs	BCS + NBCS	0 (0,0%)	5 (100,0%)	--

## 6.2 Regresión logística

Las variables independientes que se pre-seleccionan para formar parte del modelo de regresión logística binaria son: edad en el momento de la inclusión categórica ( $p=0.059$ ), edad de inicio de la epilepsia - continua ( $p<0.001$ ), edad de inicio de la epilepsia categórica ( $p<0.001$ ), tiempo de evolución de la epilepsia ( $p<0.001$ ), estado civil ( $p=0.001$ ), alcohol ( $p=0.125$ ), escolarización ( $p=0.186$ ), rendimiento escolar ( $p=0.144$ ), antecedentes neurológicos ( $p=0.103$ ), retraso psicomotor ( $p=0.034$ ), antecedentes de ACV ( $p=0.117$ ), enfermedad psiquiátrica ( $p=0.180$ ), antecedentes de epilepsia en hermanos ( $p=0.090$ ), antecedentes de epilepsia en familiares paternos ( $p<0.001$ ), número de crisis previas a la inclusión ( $p=0.001$ ), presencia de crisis focales ( $p=0.001$ ), presencia de crisis focales complejas ( $p=0.145$ ), presencia de crisis focales complejas tipo 3 ( $p=0.063$ ), presencia de crisis focales secundariamente generalizadas ( $p=0.001$ ), presencia de crisis focales secundariamente generalizadas complejas ( $p<0.001$ ), presencia de crisis primariamente generalizadas ( $p=0.005$ ), presencia de crisis primariamente

generalizadas tónico-clónicas ( $p=0.016$ ), número de fármacos administrados ( $p<0.001$ ) y mecanismo de acción de los FAEs en la última respuesta ( $p<0.001$ ).

El mejor modelo resultante mantiene las variables siguientes: la presencia de crisis focales secundariamente generalizadas y el número de FAEs administrados. El modelo no mantiene ninguna interacción entre variables.

Presencia de crisis focales secundariamente generalizadas. La presencia de crisis parciales secundariamente generalizadas es un factor de riesgo resistencia a fármacos. El es  $OR=1,988$  [ $IC_{95}=(1,105; 3,577)$ ]. Refleja cuántas veces es más probable ser farmacorresistente si se tienen este tipo de crisis.

Número de FAEs. El número de FAEs es un factor de riesgo de resistencia a fármacos. El es  $OR=7,532$  [ $IC_{95}=(5,214; 10,881)$ ]. Refleja cuántas veces es más probable ser resistente a los fármacos por cada unidad que se incrementa el número de FAEs.

<b>Tabla 111. Modelo regresión logística binaria</b>					
	<b>Coefficiente</b>	<b>SE</b>	<b>OR</b>	<b>IC<sub>95</sub>(OR)</b>	<b>p</b>
CPSC	0,687	0,300	1,988	(1,105; 3,577)	0.022
Número de FAEs	2,019	0,188	7,532	(5,214; 10,881)	0.000
Constante	-4,711				0.000

## 7. Reacciones adversas

De los pacientes a los que se les realizó cada seguimiento, se toma como base el número de pacientes a los que se les estaba administrando al menos un FAE.

### 7.1 Pacientes que refieren efectos adversos potencialmente ocasionadas por los fármacos

Durante el primer año tienen efecto adverso el 17,6% de los pacientes. Entre el primer y tercer año, tienen efecto adverso el 10,3% de los pacientes. Entre el tercer y sexto año, tienen efecto adverso el 8,5% de los pacientes. Entre el sexto y noveno año, tienen efecto adverso el 12,5% de los pacientes. Esta variación a lo largo del tiempo es estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ; test de Cochran). De forma acumulada, el 25,3% de los pacientes han tenido efecto adverso en algún momento.

No se puede realizar un análisis evolutivo de los EA según el tipo de FAE (primera, segunda o nueva generación) dado que la mayoría de los pacientes reciben politerapia.

Tabla 112. Pacientes con efectos adversos					
	0-1 año	1-3 años	3-6 años	6-9 años	Acumulado
Sin EA	430 (82,4%)	341 (90,0%)	292 (91,5%)	175 (87,5%)	410 (74,7%)
Con EA	92 (17,6%)	38 (10,0%)	27 (8,5%)	25 (12,5%)	139 (25,3%)
Total	522 (100,0%)	379 (100,0%)	319 (100,0%)	200 (100,0%)	549 (100,0%)

El efecto adverso más frecuente es somnolencia (7,3% de los pacientes).

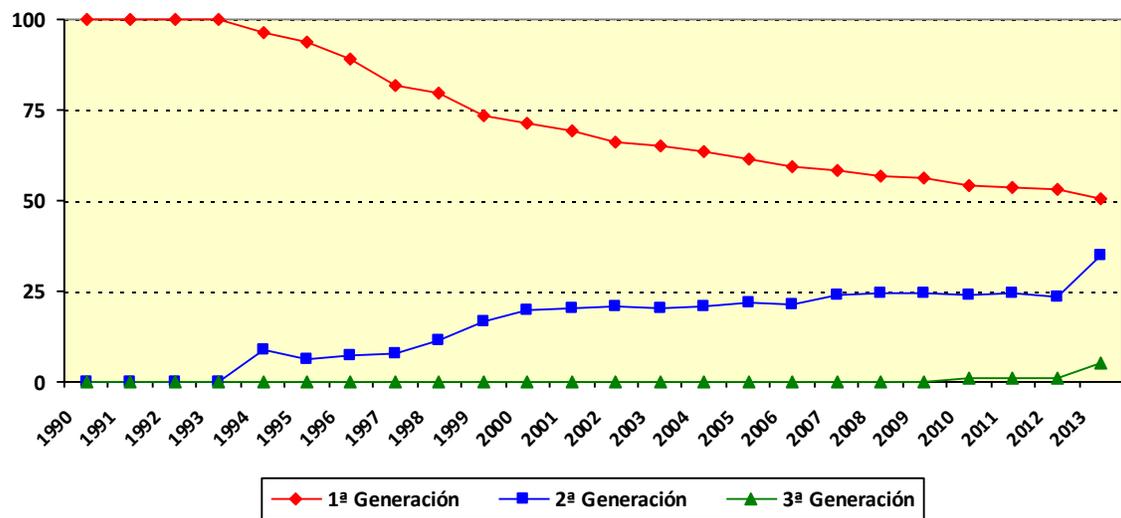
<b>Tabla 113. Clasificación de efectos adversos</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Somnolencia	40	7,3%
Temblor	17	3,1%
Aumento de peso	16	2,9%
Mareo	13	2,4%
Alopecia	11	2,0%
Pérdida de memoria	10	1,8%
Ataxia	6	1,1%
Irritabilidad	5	0,9%
Hiperplasia gingival	4	0,7%
Rash	4	0,7%
Trastorno de la conducta	4	0,7%
Cansancio	3	0,5%
Diplopía	3	0,5%
Elevación GGP	3	0,5%
Hipersomnia	3	0,5%
Anorexia	2	0,4%
Cólico renal	2	0,4%
Dificultad de concentración	2	0,4%
Disartria	2	0,4%
Náuseas	2	0,4%
Pérdida de peso	2	0,4%
Ansiedad	1	0,2%
Apatía	1	0,2%
Aumento de apetito	1	0,2%
Cefalea	1	0,2%
Colesterol	1	0,2%
Deterioro cognitivo	1	0,2%
Elevación CPK	1	0,2%
Epigastralgia	1	0,2%
Ginecomastia	1	0,2%
Hipertricosis	1	0,2%
Impotencia	1	0,2%
Inestabilidad	1	0,2%
Insomnio	1	0,2%
Leucemia	1	0,2%
Litiasis	1	0,2%
Ovarios poliquísticos	1	0,2%
Pancreatitis	1	0,2%
Parkinsonismo	1	0,2%
Retraso regla	1	0,2%

## 8. Evolución de fármacos

En la siguiente tabla se muestra la evolución en el uso de FAEs (primera, segunda o nueva generación) con el paso de los años. Al inicio del estudio, los FAEs de primera generación son los más empleados (100%). Su uso decae al final del mismo (50%), aunque sigue siendo el grupo mayoritario. En la última observación (2013), el 34,7% de los pacientes reciben FAEs de segunda generación y un 5,2% de nueva generación.

Tabla 114. Evolución FAEs							
	N	1ª generación		2º generación		3ª generación	
		n	%	n	%	n	%
Año 1990	1	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
Año 1991	1	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
Año 1992	1	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
Año 1993	2	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
Año 1994	58	56	96,6%	5	8,6%	0	0,0%
Año 1995	113	106	93,8%	7	6,2%	0	0,0%
Año 1996	139	124	89,2%	10	7,2%	0	0,0%
Año 1997	201	164	81,6%	16	8,0%	0	0,0%
Año 1998	266	212	79,7%	31	11,7%	0	0,0%
Año 1999	321	236	73,5%	54	16,8%	0	0,0%
Año 2000	373	267	71,6%	73	19,6%	0	0,0%
Año 2001	411	285	69,3%	83	20,2%	0	0,0%
Año 2002	440	290	65,9%	91	20,7%	0	0,0%
Año 2003	469	305	65,0%	95	20,3%	0	0,0%
Año 2004	492	313	63,6%	102	20,7%	0	0,0%
Año 2005	495	304	61,4%	108	21,8%	0	0,0%
Año 2006	511	304	59,5%	110	21,5%	0	0,0%
Año 2007	508	295	58,1%	123	24,2%	0	0,0%
Año 2008	484	276	57,0%	118	24,4%	0	0,0%
Año 2009	474	268	56,5%	117	24,7%	0	0,0%
Año 2010	450	245	54,4%	107	23,8%	4	0,9%
Año 2011	445	238	53,5%	109	24,5%	5	1,1%
Año 2012	436	232	53,2%	102	23,4%	5	1,1%
Año 2013	418	211	50,5%	145	34,7%	22	5,3%

Gráfico 32. Evolución FAEs temporalmente



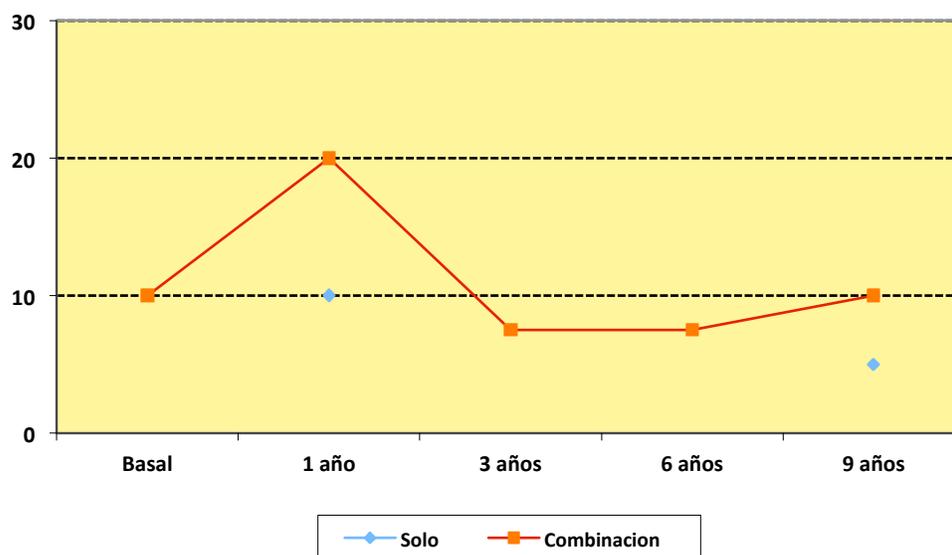
## 8.1 Evolución del empleo de cada FAE unitariamente

### 8.1.1 Clobazam

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de clobazam, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 115. Clobazam										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	0	--	1	10,0	0	--	0	--	1	5,0
En combinación	3	10,0	2	20,0	2	7,5	2	7,5	1	10,0
Total	3	10,0	3	10,0	2	7,5	2	7,5	2	7,5

Gráfico 33. Evolución dosis clobazam (mediana)

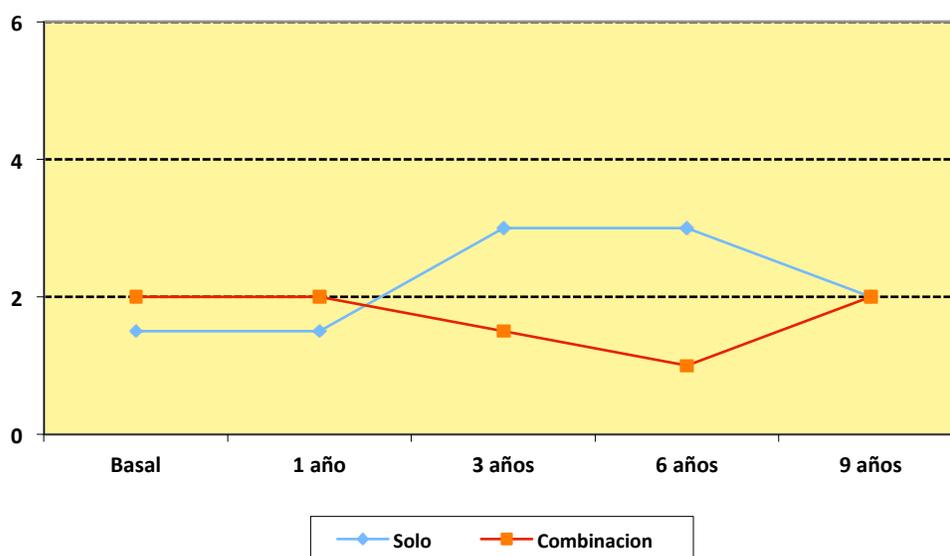


### 8.1.2 Clonazepam

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de clonazepam, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 116. Clonazepam											
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años		
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	
Solo	2	1,5	2	1,5	1	3,0	1	3,0	2	2,0	
En combinación	23	2,0	15	2,0	9	1,5	12	1,0	8	2,0	
Total	25	2,0	17	2,0	10	1,8	13	1,0	10	2,0	

Gráfico 34. Evolución dosis clonazepam (mediana)

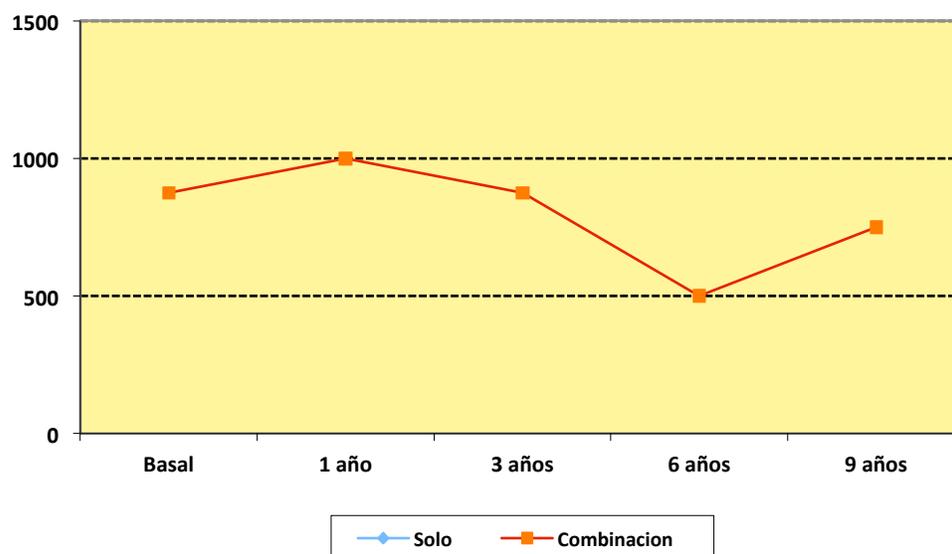


### 8.1.3 Etosuximida

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de etosuximida, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 117. Etosuximida										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	0	--	0	--	0	--	0	--	0	--
En combinación	2	875,0	3	1000,0	4	875,0	3	500,0	3	750,0
Total	2	875,0	3	1000,0	4	875,0	3	500,0	3	750,0

Gráfico 35. Evolución dosis etosuximida (mediana)

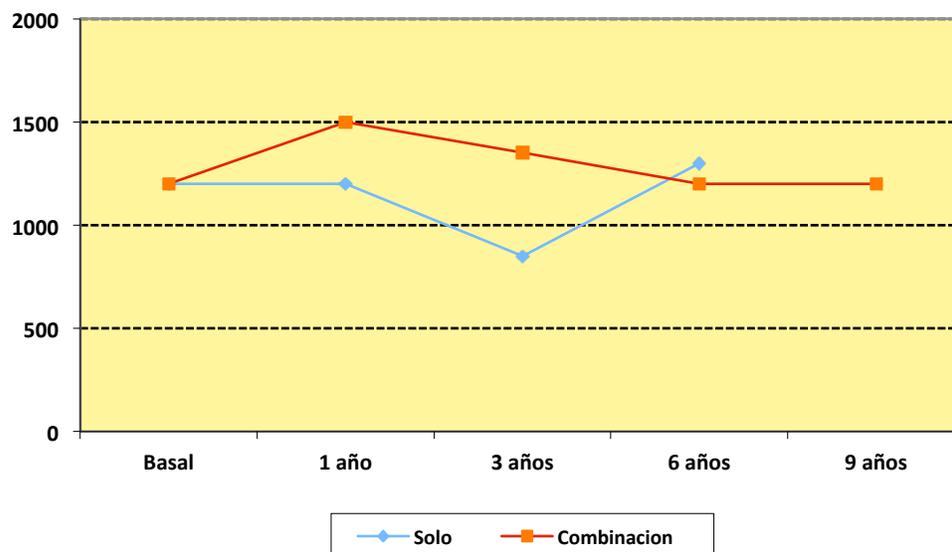


### 8.1.4 Gabapentina

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de gabapentina, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 118. Gabapentina										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	9	1.200,0	7	1.200,0	4	850,0	3	1.300,0	0	--
En combinación	17	1.200,0	11	1.500,0	10	1.350,0	6	1.200,0	6	1.200,0
Total	26	1.200,0	18	1.200,0	14	1.200,0	9	1.200,0	6	1.200,0

Gráfico 36. Evolución dosis gabapentina (mediana)

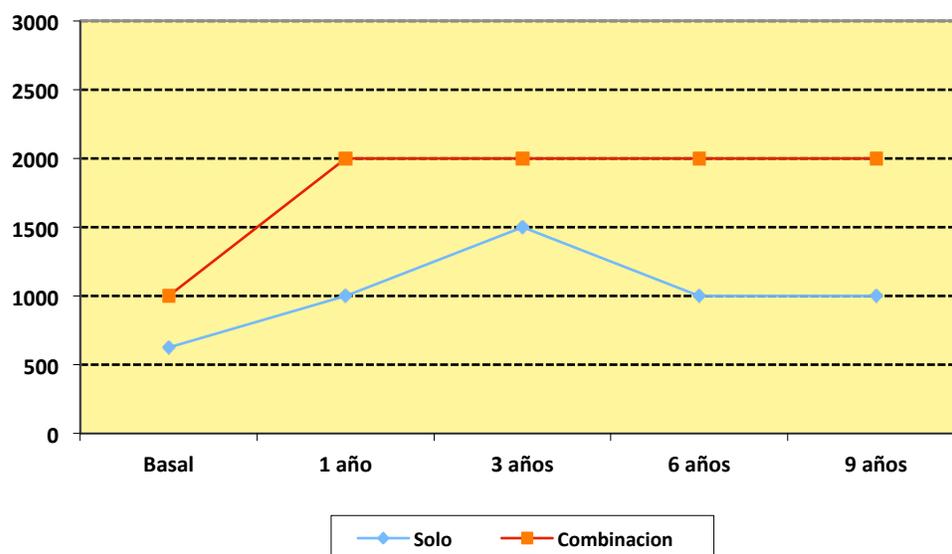


### 8.1.5 Levetiracetam

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de levetiracetam, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 119. Levetiracetam										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	2	625,0	2	1.000,0	4	1.500,0	8	1.000,0	6	1.000,0
En combinación	2	1.000,0	5	2.000,0	7	2.000,0	23	2.000,0	19	2.000,0
Total	4	875,0	7	1.500,0	11	2.000,0	31	1.750,0	25	2.000,0

Gráfico 37. Evolución dosis levetiracetam (mediana)

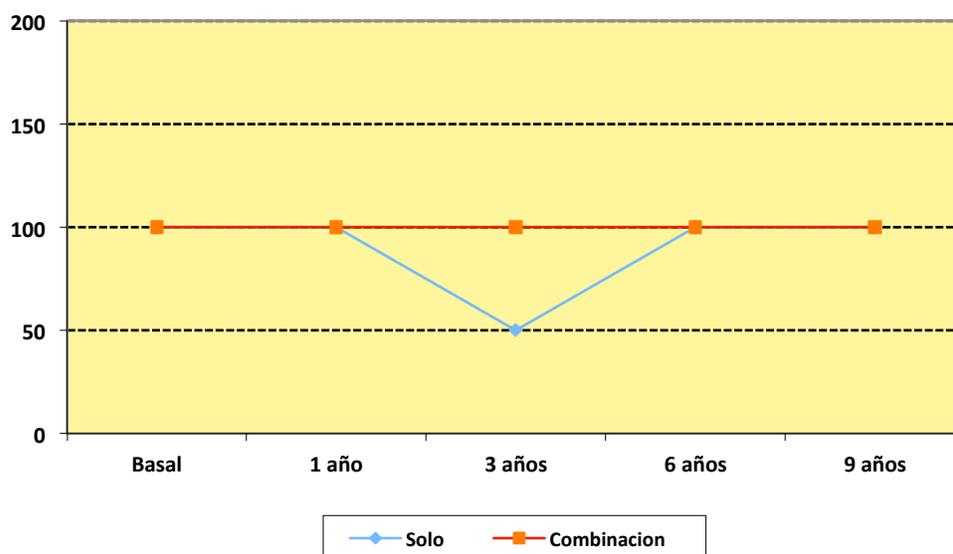


### 8.1.6 Fenobarbital

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de fenobarbital, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 120. Fenobarbital										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	12	100,0	14	100,0	7	50,0	8	100,0	5	100,0
En combinación	88	100,0	80	100,0	66	100,0	56	100,0	40	100,0
Total	100	100,0	94	100,0	73	100,0	64	100,0	45	100,0

Gráfico 38. Evolución dosis fenobarbital (mediana)

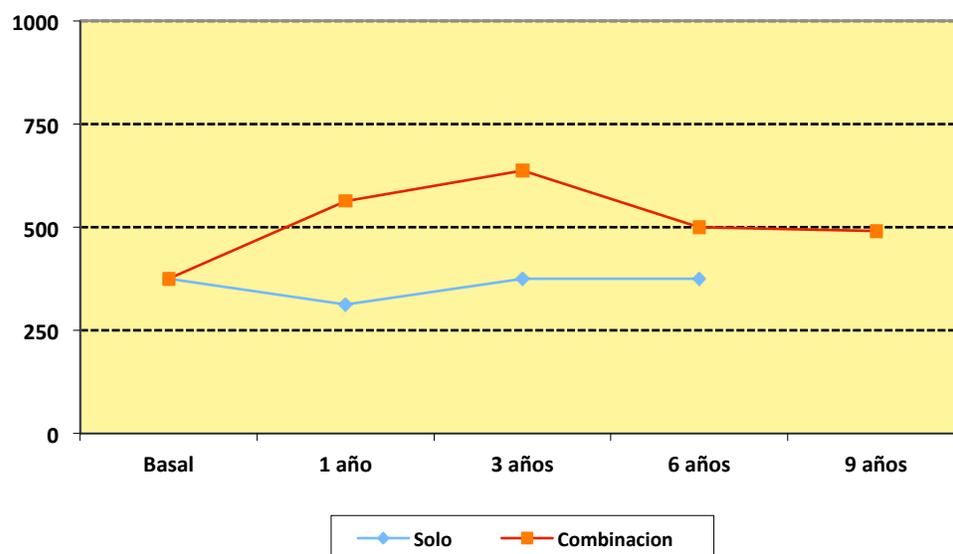


### 8.1.7 Primidona

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de primidona, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 121. Primidona										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	3	375,0	2	312,5	3	375,0	1	375,0	0	--
En combinación	5	375,0	6	562,5	6	637,5	5	500,0	3	490,0
Total	8	375,0	8	437,5	9	625,0	6	500,0	3	490,0

Gráfico 39. Evolución dosis primidona (mediana)

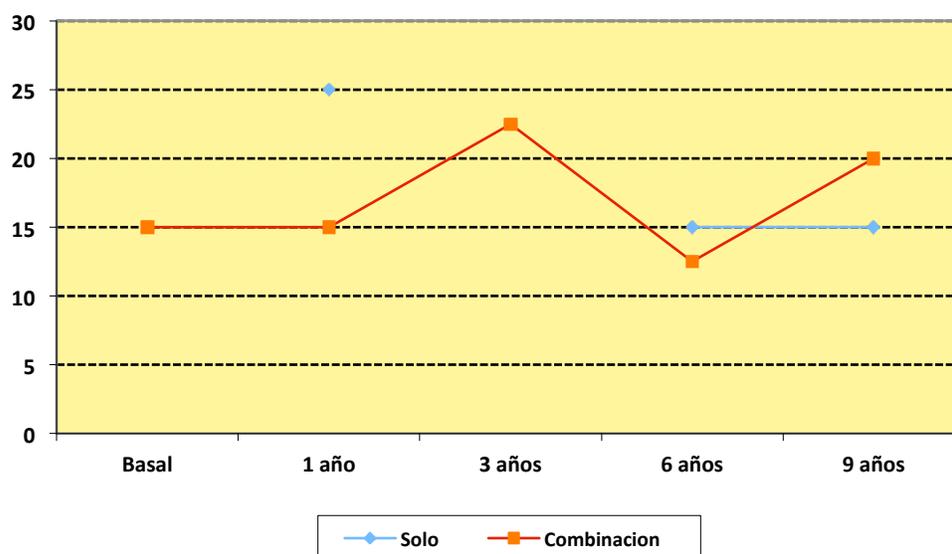


### 8.1.8 Tiagabina

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de tiagabina, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 122. Tiagabina										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	0	--	1	25,0	0	--	1	15,0	1	15,0
En combinación	3	15,0	5	15,0	4	22,5	2	12,5	1	20,0
Total	3	15,0	6	20,0	4	22,5	3	15,0	2	17,5

Gráfico 40. Evolución dosis tiagabina (mediana)

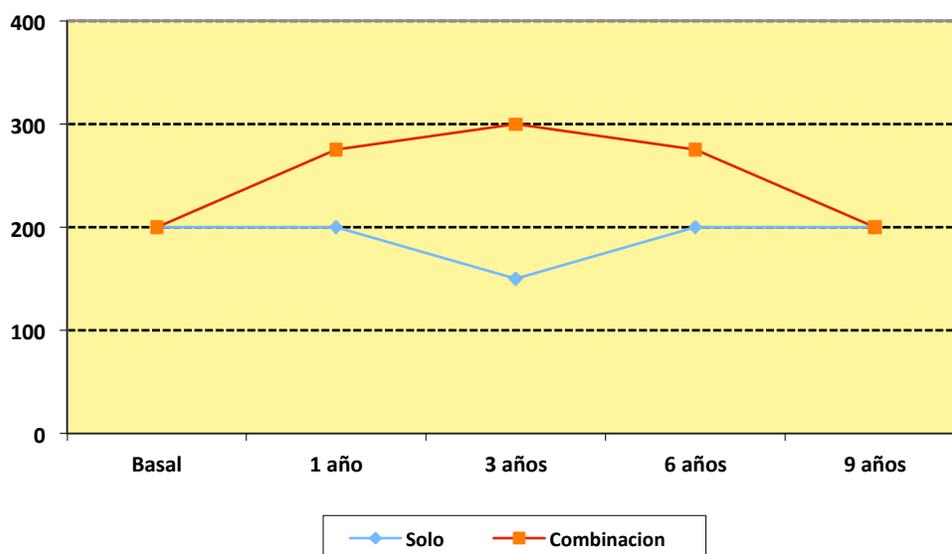


### 8.1.9 Topiramato

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de topiramato, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 123. Topiramato										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	3	200,0	2	200,0	3	150,0	3	200,0	1	200,0
En combinación	17	200,0	24	275,0	18	300,0	22	275,0	17	200,0
Total	20	200,0	26	265,0	21	300,0	26	250,0	18	200,0

Gráfico 41. Evolución dosis topiramato (mediana)

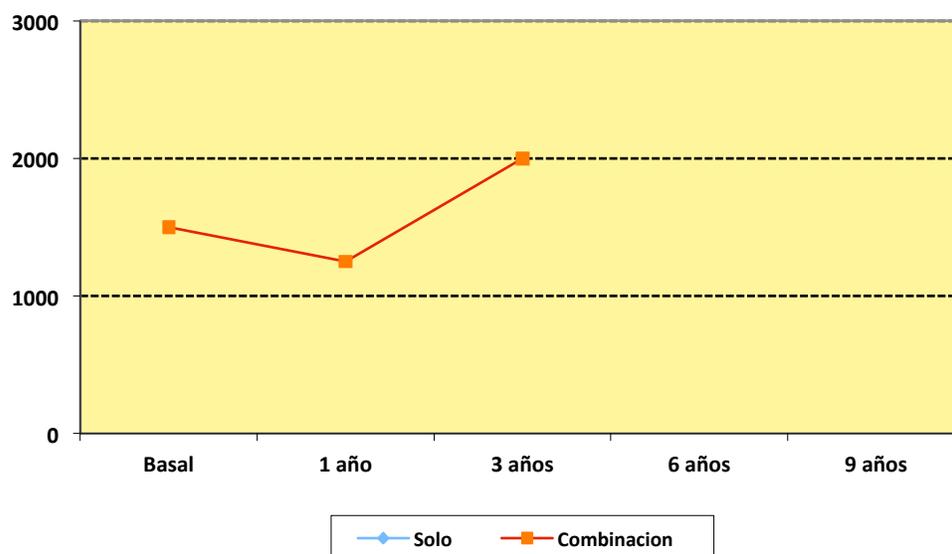


### 8.1.10 Vigabatrina

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de vigabatrina, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 124. Vigabatrina										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	0	--	0	--	0	--	0	--	0	--
En combinación	4	1.500,0	2	1.250,0	1	2.000,0	0	--	0	--
Total	4	1.500,0	2	1.250,0	1	2.000,0	0	--	0	--

Gráfico 42. Evolución dosis vigabatrina (mediana)

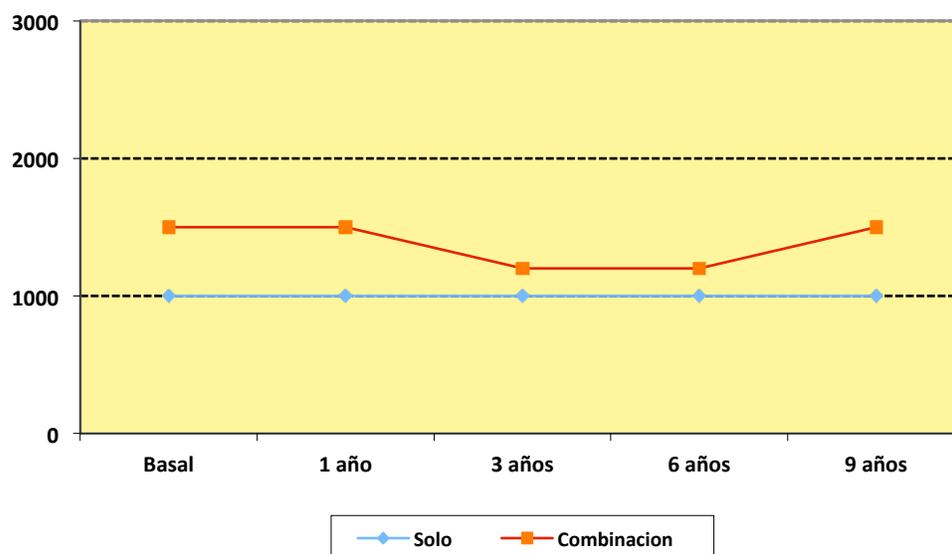


### 8.1.11 Valproato sódico

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de valproato sódico, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 125. Valproato sódico										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	157	1.000,0	120	1.000,0	86	1.000,0	61	1.000,0	33	1.000,0
En combinación	111	1.500,0	75	1.500,0	55	1.200,0	47	1.200,0	36	1.500,0
Total	268	1.000,0	195	1.000,0	141	1.000,0	108	1.000,0	69	1.000,0

Gráfico 43. Evolución dosis valproato sódico (mediana)

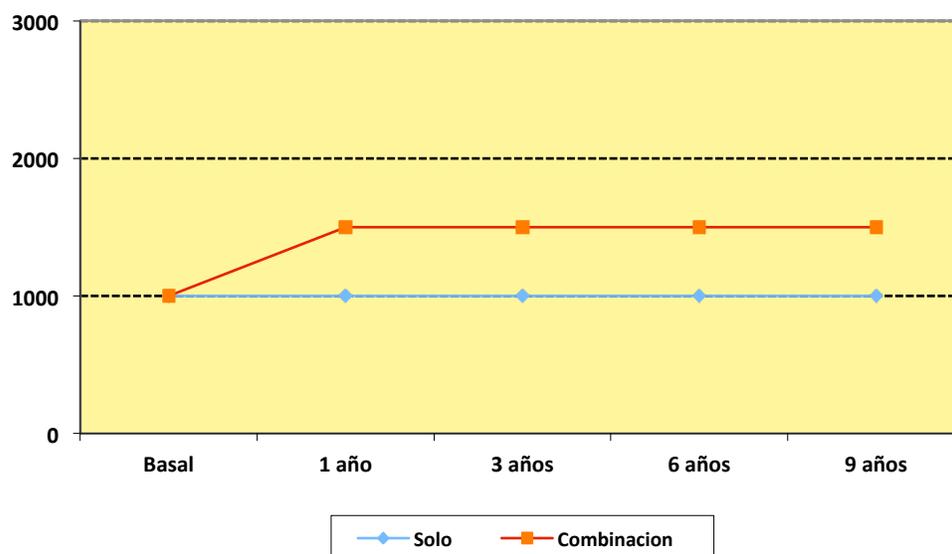


### 8.1.12 Valproato sódico crono (VPA crono)

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de VPA Crono, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 126. VPA Crono										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	24	1.000,0	19	1.000,0	17	1.000,0	18	1.000,0	9	1.000,0
En combinación	8	1.000,0	7	1.500,0	10	1.500,0	12	1.500,0	9	1.500,0
Total	32	1.000,0	26	1.400,0	27	1.500,0	30	1.300,0	18	1.400,0

Gráfico 44. Evolución dosis VPA Crono (mediana)

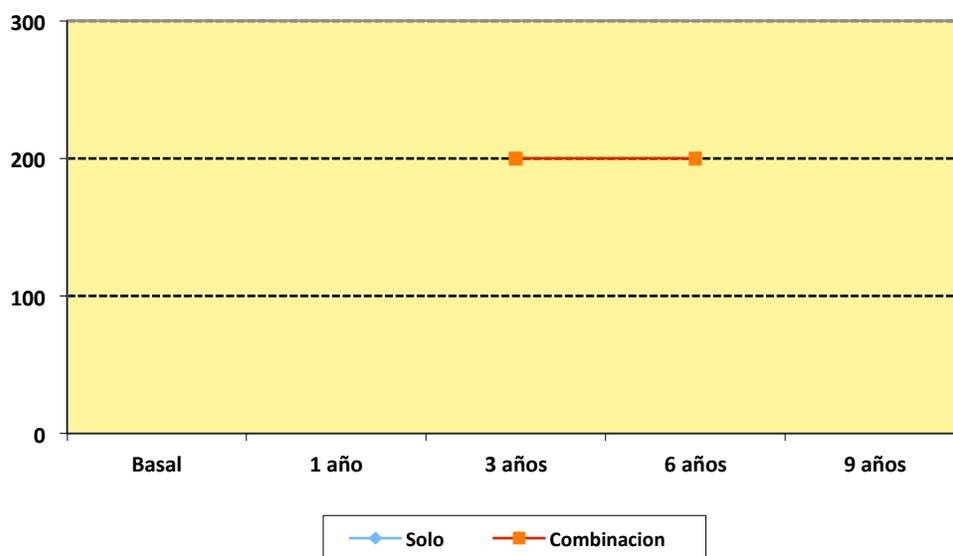


### 8.1.13 Zonisamida

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de zonisamida, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 127. Zonisamida										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	0	--	0	--	0	--	0	--	0	--
En combinación	0	--	0	--	1	200,0	1	200,0	0	--
Total	0	--	0	--	1	200,0	1	200,0	0	--

Gráfico 45. Evolución dosis zonisamida (mediana)

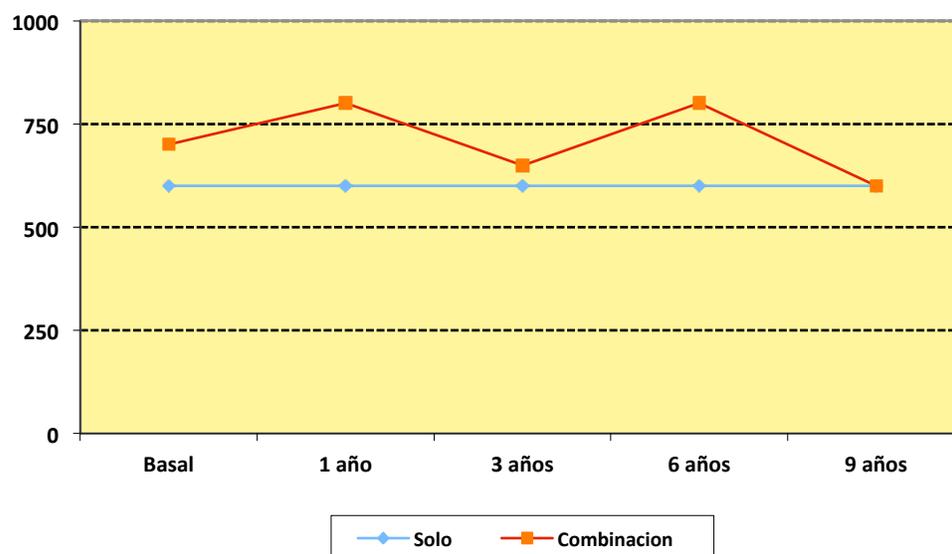


### 8.1.14 Carbamazepina

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de carbamazepina, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 128. Carbamazepina										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	72	600,0	61	600,0	39	600,0	31	600,0	13	600,0
En combinación	93	700,0	76	800,0	54	650,0	41	800,0	31	600,0
Total	165	600,0	137	600,0	93	600,0	72	600,0	44	600,0

Gráfico 46. Evolución dosis carbamazepina (mediana)

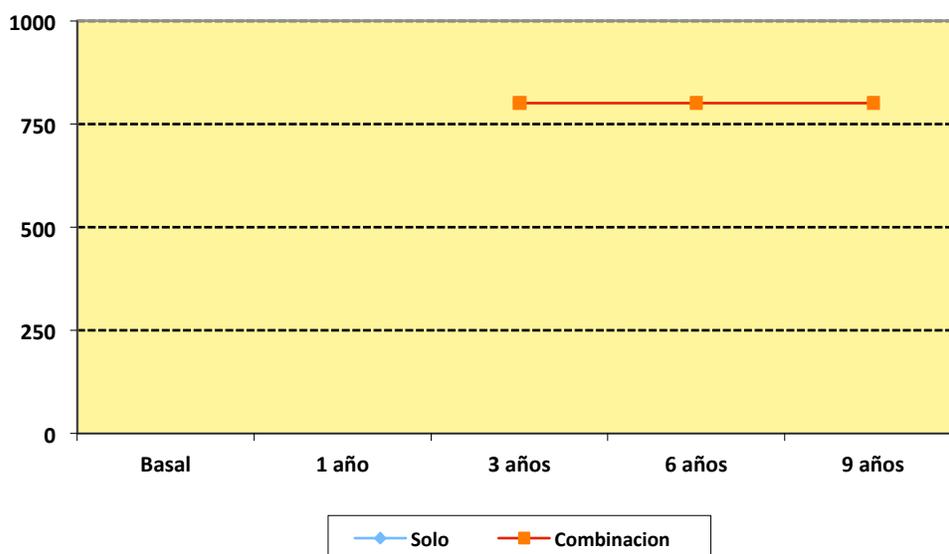


### 8.1.15 Eslicarbazepina

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de eslicarbazepina, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 129. Eslicarbazepina										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	0	--	0	--	0	--	0	--	0	--
En combinación	0	--	0	--	1	800,0	1	800,0	1	800,0
Total	0	--	0	--	1	800,0	1	800,0	1	800,0

Gráfico 47. Evolución dosis eslicarbazepina (mediana)

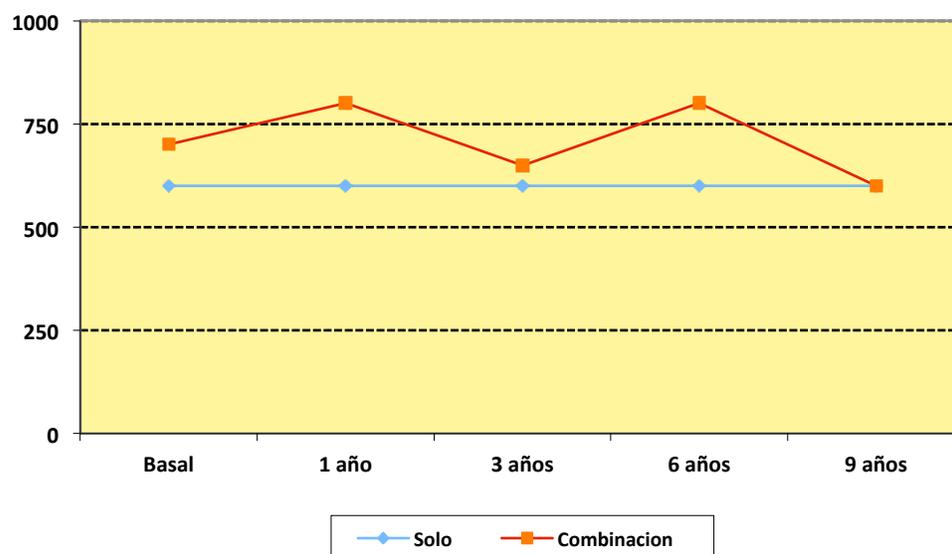


### 8.1.16 Lacosamida

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de lacosamida, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 130. Lacosamida										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	0	--	0	--	1	400,0	1	400,0	0	--
En combinación	0	--	0	--	0	--	2	375,0	3	400,0
Total	0	--	0	--	1	400,0	3	400,0	3	400,0

Gráfico 48. Evolución dosis lacosamida (mediana)

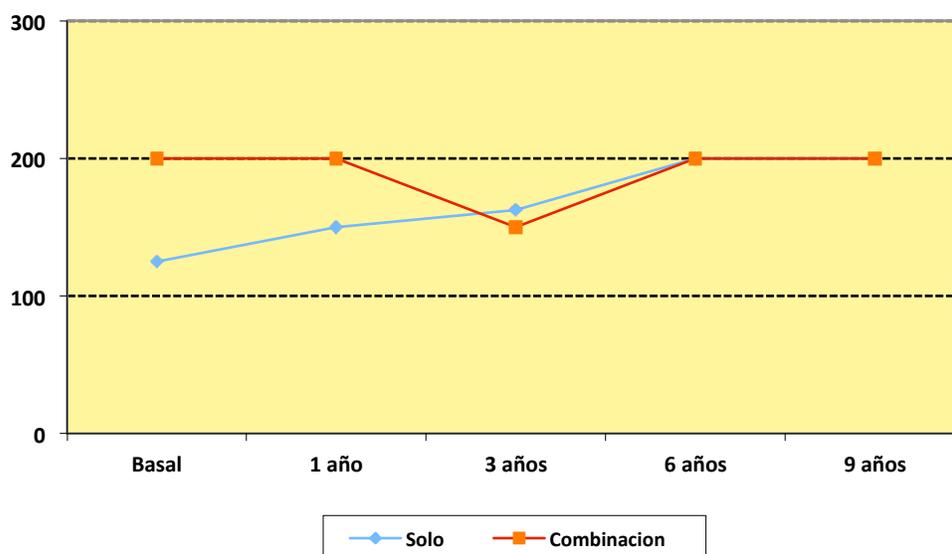


### 8.1.17 Lamotrigina

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de lamotrigina, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 131. Lamotrigina										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	10	125,0	11	150,0	6	162,5	6	200,0	7	200,0
En combinación	29	200,0	32	200,0	27	150,0	32	200,0	20	200,0
Total	39	150,0	43	200,0	33	150,0	38	200,0	27	200,0

Gráfico 49. Evolución dosis lamotrigina (mediana)

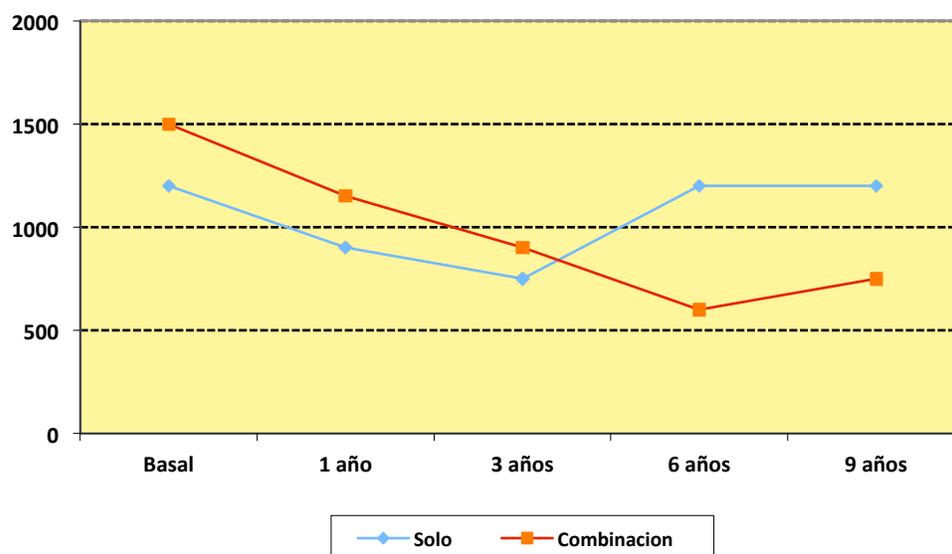


### 8.1.18 Oxcarbazepina

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de oxcarbazepina, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 132. Oxcarbazepina										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	5	1.200,0	3	900,0	2	750,0	1	1.200,0	1	1.200,0
En combinación	2	1.500,0	2	1.150,0	3	900,0	5	600,0	5	600,0
Total	7	1.200,0	5	900,0	5	900,0	6	750,0	6	750,0

Gráfico 50. Evolución dosis oxcarbazepina (mediana)

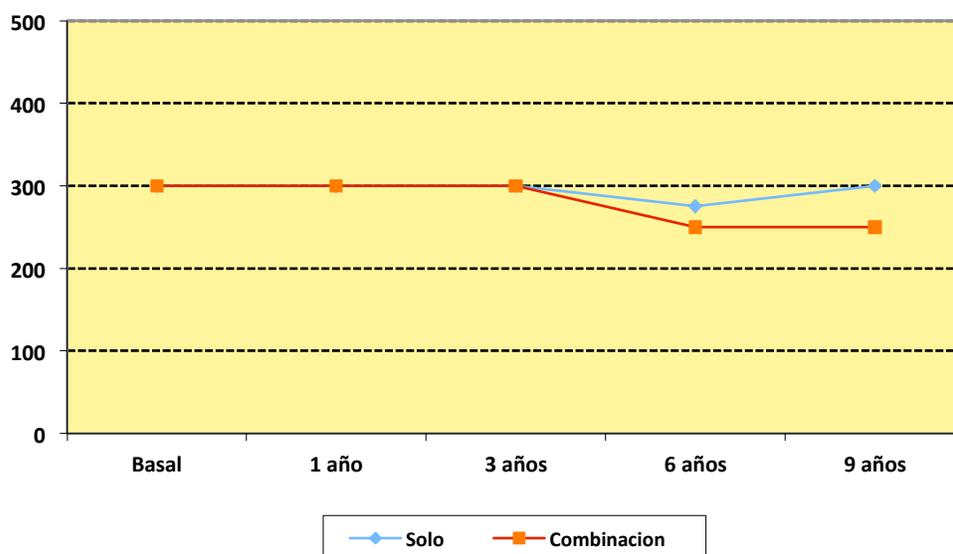


### 8.1.19 Fenitoína

A continuación se describe la evolución del número de pacientes y la dosis mediana de fenitoína, tanto la total como cuando se administra solo o en combinación.

Tabla 133. Fenitoína										
	Basal		1 año		3 años		6 años		9 años	
	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana	n	Mediana
Solo	110	300,0	87	300,0	57	300,0	40	275,0	21	300,0
En combinación	121	300,0	97	300,0	66	300,0	52	250,0	35	250,0
Total	231	300,0	184	300,0	123	300,0	231	250,0	56	250,0

Gráfico 51. Evolución dosis fenitoína (mediana)



## 9. Supervivencia

La supervivencia es el tiempo transcurrido desde la inclusión defunción.

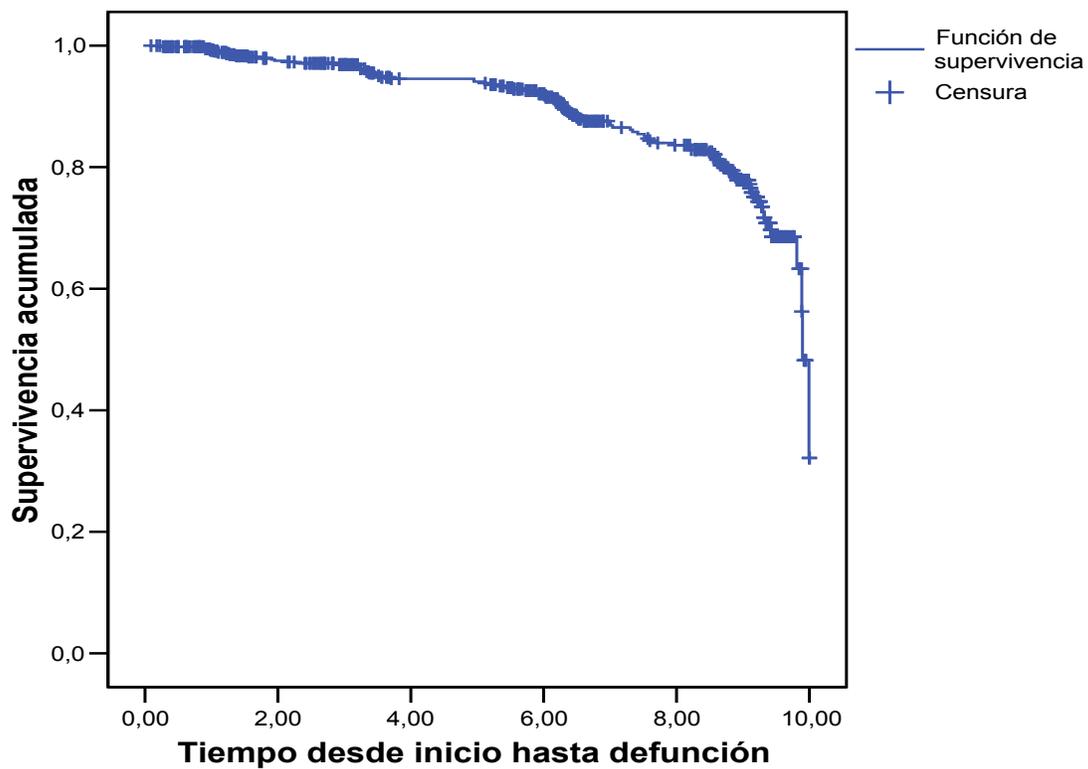
Noventa pacientes fallecen en algún momento del seguimiento.

El tiempo medio de supervivencia es de 9 años (sobre 10 años de observación).

Tiempo mediano: 9,9 años.

Tabla 134. Supervivencia					
N	Eventos	Tiempo mediano	Tiempo medio	D.T.	IC <sub>95</sub>
582	90	9,9	9,0	0,1	(8,3; 9,2)

Gráfico 52. Tiempo hasta defunción



## 9.1 Características de pacientes fallecidos

### Sexo

El 74,4% de los pacientes fallecidos son varones y el 25,6% mujeres.

Tabla 135. Sexo		
	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	67	74,4%
Mujer	23	25,6%
Total	90	100,0%

### Edad en el momento de la inclusión

La edad media en el momento de la inclusión es de 53,5 años, con un mínimo de 13 y un máximo de 84 años ( $IC_{95} = [49,5; 57,5]$ ).

Tabla 136. Edad							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	IC <sub>95</sub>
Edad	90	53,5	19,3	56,0	13	84	(49,5; 57,5)

Recodificando la variable edad en el momento de la inclusión, el grupo más frecuente es aquel con edades comprendidas entre los 50-69 años (34,4%)

Tabla 137. Edad (categórica)		
	Frecuencia	Porcentaje
0-4 años	0	0,0%
5-24 años	10	11,1%
25-49 años	25	27,8%
50-69 años	31	34,4%
≥ 70 años	24	26,7%
Total	90	100,0%

### Edad de inicio de la epilepsia

La edad media de inicio de la epilepsia de estos pacientes es de 37,1 años, con un mínimo de 0,4 y un máximo de 82 años ( $IC_{95} = [32,3; 41,9]$ ).

Tabla 138. Edad de inicio de la epilepsia							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	IC <sub>95</sub>
Edad	90	37,1	22,9	37,0	0,4	82,0	(32,3; 41,9)

Recodificando la variable edad de inicio de la epilepsia, el grupo más frecuente es aquel con edades comprendidas entre los 25-49 años (30%).

Tabla 139. Edad inicio epilepsia (categórica)		
	Frecuencia	Porcentaje
0-4 años	9	10,0%
5-24 años	25	27,8%
25-49 años	27	30,0%
50-69 años	20	22,2%
≥ 70 años	9	10,0%
Total	90	100,0%

### Tiempo de evolución de la epilepsia

El tiempo medio de evolución de la epilepsia en el momento de la inclusión en el estudio es de 16,4 años, con un mínimo de 0 y un máximo de 79 años – Mediana: 8 años.

Tabla 140. Tiempo de evolución de la epilepsia							
	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub>
Tiempo evolución	90	16,4	19,1	8,0	0,0	79,0	(1,8; 28,3)

## Estado civil

La mayoría de los pacientes fallecidos estaban casados (55,6%).

Tabla 141. Estado civil		
	Frecuencia	Porcentaje
Soltero/a	27	30,0%
Casado/a	50	55,6%
Viudo/a	6	6,7%
Otro/a	7	7,8%
Total	90	100,0%

## Tabaquismo

El 34,4% son fumadores.

Tabla 142. Tabaquismo		
	Frecuencia	Porcentaje
No	59	65,6%
Sí	31	34,4%
Total	90	100,0%

## Alcohol

El 20% es consumidor habitual de alcohol.

Tabla 143. Consumo alcohol		
	Frecuencia	Porcentaje
No	72	80,0%
Sí	18	20,0%
Total	90	100,0%

## Antecedentes neurológicos

Presentan antecedentes neurológicos 30 pacientes (33,3%), con predominio de TCE (14,4% de los pacientes) y retraso psicomotor (8,9%).

Tabla 144. Antecedentes neurológicos		
	Frecuencia	Porcentaje
No	60	66,7%
Sí	30	33,3%
TCE	13	14,4%
Retraso Psicomotor	8	8,9%
Encefalopatía perinatal	5	5,6%
ACV	3	3,3%
Infecciones del SNC	2	2,2%
Malformación SNC	2	2,2%
Tumor	2	2,2%
Enfermedad degenerativa	1	1,1%
Total	90	100,0%

Nota: un paciente puede tener más de 1 antecedente neurológico

## Enfermedad psiquiátrica

Cuatro pacientes (4,4%) presentan enfermedad psiquiátrica.

Tabla 145. Enfermedad psiquiátrica		
	Frecuencia	Porcentaje
No	86	95,6%
Sí	4	4,4%
Depresión	2	2,2%
Alcoholismo	1	1,1%
No especificado	1	1,1%
Total	90	100,0%

## Enfermedad no neurológica

Se recogen otras enfermedades no neurológicas y no psiquiátricas en 32 pacientes (35,6%).

Tabla 146. Enfermedad no neurológica		
	Frecuencia	Porcentaje
No	58	64,4%
Sí	32	35,6%
HTA	6	6,7%
Cardiopatía	6	6,7%
Diabetes	2	2,2%
Pulmonar	3	3,3%
Otras	18	20,0%
Total	90	100,0%

Nota: un paciente puede tener más de 1 enfermedad no neurológica

## Nº de FAEs en la visita basal

En la visita inicial, el número de FAES no varía significativamente respecto al momento de la inclusión ( $p=0.061$ ; test de Wilcoxon).

Tabla 147. Nº de FAEs en visita basal		
	Nº FAEs inicio	Nº FAEs tras visita basal
	N (%)	N (%)
0 FAEs	7 (7,8%)	2 (2,2%)
1 FAE	51 (56,7%)	53 (58,9%)
2 FAEs	25 (27,8%)	27 (30,0%)
3 FAEs	6 (6,7%)	7 (7,8%)
4 FAEs	1 (1,1%)	1 (1,1%)
Total	90 (100,0%)	90 (100,0%)

### **Pacientes libres de crisis**

En la última medición de respuesta realizada a los pacientes, el 57,8% estaban libres de crisis.

<b>Tabla 148. Pacientes libres de crisis</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
No	38	42,2%
Sí	52	57,8%
Total	90	100,0%

### **Pacientes respondedores (R≥50%)**

En la última medición de respuesta realizada a los pacientes, el 73,3% eran respondedores.

<b>Tabla 149. Pacientes respondedores</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
No	24	26,7%
Sí	66	73,3%
Total	90	100,0%

### Farmacorresistencia

De los 90 pacientes fallecidos, en 1 no se puede determinar si es o no farmacorresistente. El 29,2% de los pacientes son farmacorresistentes.

<b>Tabla 150. Farmacorresistencia</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
No	63	70,8%
Sí	26	29,2%
Total	89	100,0%

## **DISCUSIÓN**

## **DISCUSIÓN**

Este es uno de los pocos estudios comunitarios existentes en la actualidad desarrollados en nuestro país con un número elevado de pacientes (685), a los que se mantiene un seguimiento prolongado de hasta 10 años. Aporta datos muy importantes sobre factores pronósticos de evolución hacia la fármacorresistencia.

Ahora bien, entre las limitaciones de este estudio se encuentra que la propia terminología de las definiciones consensuadas están sujetas a un continuo cambio (ILAE 1998, ILAE 2001, ILAE 2010). No se ha empleado las nuevas clasificaciones (1998-2010) ya que el estudio había comenzado con anterioridad.

Además, la aparición de nuevos FAEs condiciona una amplia variedad de combinaciones en bi y politerapia que se basan en un uso racional, pero sin existir un protocolo estandarizado a nivel internacional. Por todo ello, la práctica clínica está en un continuo cambio de tendencias. Por último, los pacientes estudiados pertenecen a un grupo de pacientes que, por sus características, se derivan a consulta monográfica de epilepsia, lo que conlleva posibles sesgos de selección.

### **1.1 Variables sociodemográficas**

En el momento actual, los estudios poblacionales sobre la epilepsia muestran datos muy heterogéneos, debido no sólo al diseño de los mismos, sino también a las diferencias geográficas, etiológicas, y diagnósticas que dependen de los recursos sanitarios disponibles. Nuestro estudio se desarrolla en una consulta monográfica especializada en el Hospital General Universitario de Alicante que incluye 685 pacientes, de los cuales se mantuvo un seguimiento regular durante 10 años en 583 casos.

Se asume los sesgos de selección al tratarse sólo de un estudio realizado en una consulta especializada y no en el ámbito de consulta general de neurología. Se excluyen pacientes que se siguen en otras consultas de Neurología General de nuestro centro u otros hospitales de la provincia de Alicante; así como aquellos

que no mantienen el seguimiento regular con las visitas establecidas, ya sea por aislamiento social, cambio de domicilio o especialista etc.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados de epilepsia en base a la historia clínica en la visita basal y las pruebas complementarias realizadas. Posteriormente, se procedió al ajuste del tratamiento antiepiléptico en base al tipo de crisis, posibles interacciones o enfermedades concomitantes del paciente. Se mantiene un seguimiento periódico y se hace el registro, tal y como se adjunta en el apartado de anexos.

Aunque el estudio comienza en el año 1990, momento en el que se incluye el primer paciente, no es hasta 1994 cuando se consigue mantener una media de 48 pacientes/año.

Respecto al sexo, parece haber una mayor frecuencia de epilepsia en los varones, en consonancia con otros estudios como el estudio estadounidense Rochester Min 1993 y 2011 [62,63]; así como, otros europeos [72-76, 80]. Ahora bien, en contraste con el nuestro, algunos autores españoles objetivan un leve predominio en mujeres [77,81]. La epilepsia en la mujer siempre requiere una atención especial para adecuar las estrategias terapéuticas a su situación biológica [119]. Así, con fecha de 13 de Noviembre de 2014 salió una nota informativa de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) que restringe el uso de VPA en las niñas y mujeres en edad fértil por sus efectos teratogénicos entre otros [122] (análisis que expondremos posteriormente). Además, ciertos tipos de epilepsia ocurren exclusivamente en el sexo femenino, y otros tienen una prevalencia aumentada [119,121,123]. Intentamos ver si existía agrupamiento de edades según el sexo y obtenemos que, por grupos de edad, siempre hay mayor número de casos en los varones. Lo que nos parece reseñable es que de todos modos esta asociación no es significativa, ni en otros estudios, ni en el nuestro [74-83].

En cuanto a la edad media de nuestra muestra es de 36, 7 años. Esta variable es difícil de comparar con otros estudios, dada la variabilidad en los criterios de inclusión en los estudios (unos se centran en la edad pediátrica y otros en los

adultos a partir de 18 años) [63,85-91]. La peculiaridad de nuestro estudio que incluye pacientes en casi todas las edades, a excepción de niños por debajo de los 5 años (ese grupo eran atendidos por pediatras). En cambio, previo a la fecha en que se incorporó la figura del neuropediatra en nuestro centro, los niños mayores de 5 años eran remitidos a nuestra consulta. Los resultados recogidos se han recodificado por grupos de edad. Esta recodificación en 5 grupos se hace atendiendo a las épocas en que estudios distinguen una diferente etiopatogenia de la epilepsia. En nuestra muestra se encuentra que la mayor parte de los pacientes están en el grupo de edad entre 25-49 años. En este punto tenemos que destacar, también, que en nuestra muestra el grupo de edad por encima de los 70 años es muy pequeño. Comparando con otros estudios, esto es variable. Pero la mayoría, muestra una frecuencia estable en la tercera y cuarta década para caer después a partir de la quinta [74-83]. Es posible, que la proporción real de epilépticos por encima de los 60 años sea mayor que la que obtenemos en nuestra muestra, y que el dato obtenido esté sesgado, nuevamente, por nuestra selección de pacientes limitada a la consulta específica de epilepsia. Luengo et al (2001) [77] también analizan una población de edad muy heterogénea, pues incluye pacientes a partir de los 10 años. Encuentra tres picos de edad con mayor prevalencia de epilepsia en los rangos entre los 16-20, 41-45, 56-60 y el mayor situado entre los 76-80 años de vida. Mientras que Serrano-Castro et al (2001) [80] objetiva una mayor prevalencia entre los 18 y 30 años.

Ahora bien, hemos encontrado que la edad media de inicio de la epilepsia es de 22,7 años, que se correspondería con el grupo de edad entre los 5-24 años. Es decir, hay un tiempo de evolución de la epilepsia de 14 años hasta el momento, bien que se diagnostica, bien que se remite a una consulta especializada para su control. En los estudios como el de Picot (2008) [74], encuentran resultados similares, ya que la edad media es de 41 años, con una edad de inicio de la epilepsia de 19,5 y tiempo de evolución de epilepsia mayor de 13,5. Numerosos estudios, como expondremos también posteriormente, han analizado si la edad de inicio de la epilepsia o la administración tardía de FAEs puede predecir una peor evolución de la epilepsia con resultado del desarrollo de una fármacorresistencia

[50-53,56,57]. Esta cuestión está íntimamente ligada al concepto introducido por Gowers en el s. XIX: “las crisis crean crisis”, que se vería reforzado en los años ‘60 por Rodin y en los ‘80 por Reynolds et al [74]. Sin embargo, con el tiempo esta teoría ha sido apartada. Los estudios demuestran que pacientes con un largo historial de tiempo de evolución de la epilepsia con numerosas crisis presentan una respuesta de remisión igual que aquellos en los que se comenzó el tratamiento precozmente [50-53,56,57,74].

No se encuentra asociación significativa entre agrupamiento de edades con el sexo, aunque siempre hay un mayor número de casos varones, al igual que sucede en estudios de prevalencia [84].

Al analizar el estado civil de nuestros pacientes destaca que hay un 53,9% de solteros. Si nos centramos entre el grupo de edad en situación de poder casarse, es decir entre los 15-84 años (edad máxima incluida en la muestra), la media es de 50,61%. Si comparamos estos datos con el porcentaje de solteros del año 2001 (INE 2001) para este grupo de edad, nos encontramos con una tasa de solteros de 34,6%, cuya diferencia es estadísticamente significativa. Si hacemos el análisis por sexo, también encontramos diferencias significativas con respecto la población general. Es decir, la alta tasa de solteros evidencia una influencia negativa de la enfermedad en el estado civil. Hemos escogido el año 2001 porque la mayoría de nuestros pacientes se incluyen en el periodo comprendido entre los años 1999-2001. Y en la base de datos del INE, el año que más podía ser representativo y comparable a nuestra muestra es el 2001. Respecto los hábitos tóxicos, hemos hecho también la comparativa y los resultados muestran que nuestra población presenta unos hábitos más saludables que la población general (INE 2001). Ya que la tasa de “personas que han consumido alcohol en los último 12 meses” en la población general en el rango de edad entre los 15-64 años es del 21,65%; mientras que en nuestra muestra es del 12%. Y lo mismo sucede con el consumo de tabaco que en la población general es del 46,6% y la nuestra de 36,6%. Por sexos, encontramos una mayor tasa de fumadores y bebedores en la población masculina.

La mayoría de nuestros pacientes presentan un rendimiento escolar normal (80%) lo que se corresponde con el bajo porcentaje de patologías neonatales (retraso psicomotor y encefalopatía perinatal) que encontramos (22,8%). Dichas patologías son motivo de presentar un mal rendimiento escolar o precisar algún tipo de apoyo psicopedagógico. Las cifras de nuestra muestra son similares a estudios como el de Forsgren y Bielen (23 y 23,4% respectivamente) [69,73].

Estudios como el de Ramantani 2013 [85] analizan la etiología y evolución de pacientes con epilepsias neonatales. De acuerdo con éste y otros estudios [84,85], las crisis neonatales son la manifestación de un daño cerebral que acontece en este periodo de vida, tales como la encefalopatía hipóxico-isquémica, trastornos del metabolismo o infecciones cerebrales entre otros. Las crisis neonatales constituyen, pues, una grave condición que determina un aumento del riesgo de muerte o secuelas que incluyen problemas neurológicos o retraso en el desarrollo psicomotor; así como epilepsia post-neonatal. Entre otros aspectos que influyen el desarrollo psicomotor, y por ende, en el rendimiento escolar, de estos pacientes, encuentran que como factores de mal pronóstico son la etiología del daño cerebral, siendo más desfavorable en el caso de hallazgos patológicos en las pruebas de neuroimagen, una exploración neurológica anormal y alteraciones epileptiformes en el EEG basal. Aicardi [99] analiza la influencia de una epilepsia refractaria sobre la capacidad cognitiva. En general, la intratabilidad se asocia con la función cognitiva y la conducta. Sin embargo, hay síndromes con crisis refractarias sin que se afecte la inteligencia y, viceversa, como sería el síndrome de Landau-Kleffner. Finalmente, concluye, al igual que Remantani, que el principal factor pronóstico es la presencia de un daño cerebral extenso, si bien, añade que la propia actividad epileptiforme continua (que sería una manifestación de un trastorno subyacente) podría también determinar problemas de conducta y aprendizaje al interpretarse como un “status subclínico”. Además, dicha sobreexcitación neuronal impediría el normal desarrollo de la plasticidad de los circuitos cerebrales con las consiguientes secuelas cognitivas. Otros aspectos sobre la cognición analizados en numerosas investigaciones, como expone Archila [100], serían los efectos adversos de los FAEs, la localización del foco

epileptiforme, la edad de comienzo de las crisis o el tipo de crisis. Respecto a la influencia de los FAEs, los barbitúricos son los que presentan mayor correlación inversa con el coeficiente intelectual (CI). La politerapia, además, aumenta el riesgo de efectos adversos y es un claro factor de mal pronóstico. La epilepsia del lóbulo temporal, tanto en niño como en adultos, se asocia a un menor rendimiento en los test de memoria verbal. El inicio temprano de las crisis, como ya hemos expuesto, se asocia a peor pronóstico ya que suelen estar relacionadas con una epilepsia sintomática. El síndrome epiléptico parece desempeñar un papel específico, independiente de la presencia o ausencia de daño cerebral, tal y como expone Aicardi. Finalmente, la relación entre el tipo de epilepsia y el pronóstico también dependen de la presencia y el tipo de lesión cerebral. Tras lo expuesto, habría que matizar que la mayoría de nuestros pacientes incluidos tuvieron un inicio de la epilepsia en la edad adulta, lo que se correlaciona con la alta tasa de desarrollo psicomotor y rendimiento escolar normal.

El grado de “no escolarización” de nuestra muestra es levemente superior al de la población del año 2001 ( 5,9% frente al 2,6%). En este aspecto, de nuevo, habría que analizar distintos aspectos sociales, como el nivel adquisitivo de las familias, y no sólo si padecen o no epilepsia los pacientes, para poder extraer algún tipo de conclusión. Análisis que supera el objetivo de esta tesis. Si bien, al igual que se ha expuesto, los síndromes catastróficos con un mal control de las crisis determinan pobre desarrollo psicomotor y, por tanto, riesgo de aislamiento y de sufrir efectos adversos cognitivos sobreañadidos derivados de la politerapia.

Entre los antecedentes neurológicos más frecuentes que encontramos en nuestra muestra está el TCE. Desde la antigüedad se conoce la asociación entre la aparición de una epilepsia postraumática tardía (EPT) y el antecedente de un TCE. Ahora bien, siguen publicándose estudios prospectivos [89] con series largas de pacientes para poder definir aquellos factores que van a determinar la aparición de una EPT. La incidencia de EPT en las series publicada varía entre el 2-5%, sin embargo aumenta hasta el 15-20% en casos de TCE grave [88-90]. En nuestra muestra, el 11,1% de los pacientes refieren haber padecido un TCE. El TCE es la

principal causa de epilepsia en adultos jóvenes (19-25 años) [88]. Estos datos, también, coinciden con los de nuestra muestra, ya que la mayoría de pacientes en la primera visita, que refieren haber sufrido un TCE, se encuentran en dicho rango. En nuestro estudio, al igual que en los datos del INE 1999 existe una predominancia de TCE en el varón (82,5% vs 75,13% en INE). Se postula que este hecho puede ser el determinante de una mayor prevalencia de epilepsia en el varón en términos generales [74]. Entre los factores de riesgo y pronóstico de EPT que se han analizado, y que coinciden en los diferentes estudios, se encuentran la gravedad del TCE medido con la escala de coma Glasgow y la presencia de una contusión en las pruebas de neuroimagen. Mientras que el administrar un tratamiento preventivo no influye ni en la aparición de EPT ni en el control de las crisis.

La epilepsia vascular es aquella en que las crisis se inician tras sufrir un accidente cerebrovascular; o bien, en aquellos con una edad superior a 50 años, con factores de riesgo cerebrovascular y hallazgo en las pruebas de neuroimagen compatibles, sin otra etiología aparente. En nuestra muestra encontramos que el 4,4% de la población refiere haber sufrido algún tipo de evento vascular. Según el sexo, la mayoría son varones (62,26%) al igual que los datos del INE 1999 (58,32%). El grupo de edad de riesgo es a partir de los 25 años, al igual que en la población general (INE 1999). Según el tiempo de evolución entre el evento vascular y la aparición de crisis, podemos distinguir entre epilepsia precoz cuando aparece en las 2 primeras semanas; o bien, tardía, si ocurren después [94]. Entre los factores predictores de aparición de crisis se encuentran la extensión del infarto, la localización cortical parieto-temporal o la hemorragia subaracnoidea supratentorial [95]. A parte de los TCE y la epilepsia vascular, entre las causas más frecuentes de ECT encontramos los tumores cerebrales, el enolismo, las infecciones del sistema nervioso cerebral (SNC) o las alteraciones tóxico-metabólicas [91,92], al igual que en nuestra muestra.

La importancia de conocer otras comorbilidades no neurológicas radica en que, no solamente algunas de ellas pueden guardar una relación con el desencadenamiento de crisis (bien por determinar problemas de oxigenación

cerebral o por determinadas medicaciones que pueden favorecer la presentación de crisis); sino también, tal y como ya explicamos, entre las causas más frecuentes de ECT se encuentran las alteraciones tóxico-metabólicas [90-92]. Un tema que está cobrando más relevancia es la posible relación entre la Diabetes tipo I y el desarrollo de epilepsia en niños y adolescentes [92], aunque aún se desconoce la causa etiopatogénica. En nuestra muestra, el 0,3% de la población presenta diabetes. Ahora bien, al no ser el objetivo de este estudio, no podemos diferenciar el tipo de diabetes ni la relación que tenga con la epilepsia. Aunque, lo más probable, dada la edad media de nuestros pacientes, es que influya más como factor de riesgo cerebrovascular y desarrollo de un daño cerebral vascular y posible epilepsia sintomática vascular.

Entre otros antecedentes neurológicos, encontramos que un 3% de nuestros pacientes sufren migraña. Según los estudios la prevalencia de la migraña en la epilepsia estaría entre el 8,4-23% [110-113]. Estos datos habría que tomarlos con cautela, ya que habría que matizar ante qué tipo de asociación nos encontramos. Según si se tratan de crisis de migraña aislada, o más bien, como una manifestación de una crisis epiléptica o su desencadenante (cefalea ictal, migraña pre-ictal, cefalea pos-ictal) pueden variar estos porcentajes. Es decir, este estudio al no haber sido diseñado para obtener datos específicos de migraña podríamos estar infraestimando esta población. La identificación de estos pacientes sería importante para seleccionar los FAEs aprobados como tratamiento preventivo de la migraña. En nuestro estudio no hemos encontrado que esta población reciban más FAEs aprobados como tratamiento preventivo para la migraña (ej. TPM, VPA, ZNS) que el resto de pacientes.

Respecto los antecedentes psiquiátricos, que incluirían trastornos del ánimo, encontramos que están presentes en un 5,9% de nuestra muestra. De nuevo, al no ser éste objeto de nuestro estudio podría ser un bajo porcentaje con respecto a la realidad que se estima entre el 19-80% dependiendo, posiblemente, del tipo y severidad de la epilepsia. Cuando se trata de epilepsia generalizada idiopática puede afectar aproximadamente a un 20-30 % de los pacientes; cuando se trata de epilepsia del lóbulo temporal o refractaria, la prevalencia puede oscilar entre 60

y 80% [108]. En nuestro estudio, no hemos encontrado una relación entre la epilepsia del lóbulo temporal y la presencia de trastornos psiquiátricos. Posiblemente la  $n$  tan pequeña dificulte la posibilidad de obtener resultados. Tampoco se ha encontrado que los pacientes con esta comorbilidad reciban más FAE estabilizadores del ánimo (ej. CBZ, LTG o VPA) que el resto de la población de estudio. Cada vez más los estudios ponen en relieve la presencia de trastornos del ánimo en la población epiléptica que no son adecuadamente identificados. Durante las entrevistas normales, cuando se pregunta cómo se siente el paciente, en numerosas ocasiones por vergüenza o simplemente por desconocimiento la respuesta es negativa. Ahora bien, los estudios en los que se pasan escalas de ansiedad y depresión encuentran un aumento significativo de estas patologías [109].

Es posible que la población con alteraciones psicopatológicas esté sobrevalorada, ya que la mayoría de estudios se hacen con pacientes seleccionados de centros terciarios y clínicas especializadas, de manera que habrá más proporción de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, o de otra localización pero refractarios al tratamiento, que son, según las estadísticas, los que con más frecuencia tienen alteraciones psicopatológicas [107-109]. De hecho, hay estudios realizados con población no seleccionada, que muestran porcentajes inferiores [77,80]. En conclusión, la variabilidad entre todos ellos, no obstante, puede estar relacionada, además de con la selección del grupo de pacientes, con los criterios para definir alteración psiquiátrica y/o con la realización de una entrevista estandarizada o no para definirla; tal y como ya hemos comentado.

Entre los trastornos más frecuentes se encuentra la depresión seguido de la ansiedad, al igual que en nuestra muestra. Dado el escaso número de pacientes de nuestra muestra, no se ha analizado aspectos tan interesantes como la relación con el tipo de epilepsia [107-109], su influencia en la evolución de la misma o el FAE seleccionado. Ahora bien, es un tema que se ha de resaltar su potencial importancia, ya que la adecuada y precoz detección de estas comorbilidades mejoraría la calidad de vida de los pacientes, así como influiría en la elección de

un tratamiento antiepiléptico óptimo. Además, que numerosos estudios apoyan la influencia de la comorbilidad psiquiátrica en la aparición de epilepsia fármacorresistente [60]. Es decir, podríamos reducir las consecuencias negativas de estos trastornos, tanto desde un punto de vista laboral, como de consumo de recursos médicos, demostrado por distintos autores que la depresión influye en las tasas de desempleo y aumenta los costes médicos entre los pacientes con epilepsia [54], lo que definitivamente incidiría en reducción de costes y repercutiría favorablemente en la economía del país. En conclusión, en los casos detectados de riesgo, se podría plantear la colaboración multidisciplinar con un psicólogo clínico para poder profundizar con ellos, no sólo con el objetivo de tratar aquellos pacientes que ya tengan trastorno psiquiátrico asociado, sino también con fines preventivos, para intentar evitar los efectos negativos de la epilepsia y/o del tratamiento que empleamos para ella [109]. Podría trabajar con ellos en dos aspectos: para la detección, mediante los instrumentos psicométricos de los que disponemos en la actualidad, siguiendo las sugerencias de los expertos en el tema [109] y después mediante psicoterapia.

Para finalizar con el análisis de las variables sociodemográficas, hacer mención que tan sólo el 22,2% de nuestra muestra tiene antecedentes familiares de epilepsia. Entre este grupo, la mayoría tiene antecedentes de primer grado (5,8% materno, 5,9% paterno) o hermanos (5,7%). Algunos tipos de epilepsia han sido relacionados con una anomalía en un gen específico (ej, SCN1 y el síndrome de Dravet). Otros tipos de epilepsia tienden a darse en familias, pero el mecanismo genético exacto no se conoce todavía [42,43]. Sin embargo, se ha vuelto más y más claro que, para muchas formas de la epilepsia, las anomalías genéticas son sólo en parte responsables. Esto puede ser porque aumentan la probabilidad de tener convulsiones desencadenadas por un factor ambiental de una persona. Por otra parte, hay líneas de investigación actual enfocadas al reconocimiento de genes anormales que pueden determinar una resistencia a fármacos, lo que podría explicar el desarrollo de fármacorresistencia [58,60] en esta población.

## 2. Variables de clínica

Respecto al motivo de remisión a nuestra consulta, el 55,8% de los casos es por presentar una epilepsia mal controlada con persistencia de las crisis a pesar de recibir tratamiento. Destaca que también se remiten pacientes asintomáticos con tratamiento (33,6%) y tan sólo un pequeño porcentaje de pacientes (10,6%) no han recibido ningún FAE, a pesar de presentar crisis. Este dato concuerda con los estudios epidemiológicos en países desarrollados, en los que la mayoría de los pacientes epilépticos sí reciben tratamiento [3,54]; a diferencia de lo que sucede en los países en vías de desarrollo [2]. Entre los posibles motivos de no estar tomando tratamiento alguno podría deberse a dudas diagnósticas, o incluso, la no aceptación o percepción por parte del paciente de la necesidad de controlar las crisis; o bien, motivos económicos. Estos dos últimos motivos, son expuestos en los trabajos elaborados en los países en vías de desarrollo [2], pero esta situación debería ser considerada inaceptable en un país con acceso libre y gratuito a la sanidad pública. No obstante, no es tema de esta tesis y, por tanto, no se han analizado los motivos concretos para poder sacar conclusiones.

La persistencia y frecuencia de las crisis, es importante, porque influye en otros factores: por un lado, en relación con la propia enfermedad (número de FAEs que toman y, derivado de ello, posibles efectos; mayor demanda asistencial; coste económico etc.); por otro lado, en relación con el contexto social del paciente (situación laboral, dependencia o discapacidad, pensión retributiva relacionado con lo anterior, afectación de su calidad de vida y de los que le rodean, etc). Los datos sobre la frecuencia de crisis para los pacientes de nuestra muestra son, de nuevo, similares a los que presentan los estudios europeos [62-75]. Los pacientes que se remiten libre de crisis, en nuestra muestra, en el último año es del 33,6%. Según los diferentes estudios publicados, esta cifra oscila, en general entre 31% y 53%.

La mediana del número de crisis en el último año en nuestro estudio es de 1 al año, con una mediana de 0,1/mes. Este dato es similar al de Cruz-Campos [70], en el cual ninguno de sus pacientes tiene más de 1 crisis al mes, lo que ellos

mismos atribuyen al sesgo de selección. Lo mismo que puede suceder en nuestra muestra (tal y como ya comentamos). El número de crisis en el último año será analizado posteriormente para valorar su posible influencia en la evolución de la enfermedad siguiendo la línea de investigación de autores como Brodie y Kwan [56, 57]. Estos autores analizan los posibles factores de recurrencia de crisis en las epilepsias de reciente diagnóstico. Encuentran que un mayor número de crisis previo inicio del tratamiento es un factor de mal pronóstico evolutivo. Sin embargo, Monhanraj y Brodie (2013) [60] hacen una revisión de los estudios observacionales publicados que analizan estos factores y concluyen que el número de crisis previo inicio del tratamiento sólo es un factor de mal pronóstico en el caso de las crisis parciales complejas. Estos autores postulan que las crisis repetidas producen una pérdida neuronal y fibras musgosas del hipocampo, lo que determinaría la perpetuación de un circuito excitatorio (fenómeno *Kindling*). Esta hipótesis se sustenta con los hallazgos de pérdida de volumen del hipocampo en la RNM craneal de pacientes fármacorresistentes.

Respecto al análisis de las características de la enfermedad, analizando los grupos de edad e inicio de las crisis encontramos que el tipo de crisis epiléptica más frecuente en nuestra muestra sería el de la epilepsia con crisis generalizadas (60%). Este resultado no coincide con el de la mayoría de estudios [62-81], en los que las crisis más frecuentes son las de origen parcial. Ahora bien, esta proporción es variable entre los estudios [62-77]. Destaca que aquellos que incluyen una población más joven (niños y adolescentes) suelen tener mayor porcentaje de crisis generalizadas [78]. Nuestros datos son superponibles al grupo español de Benavente et al (2009) [81], a diferencia de otros grupos españoles [77,80]. Otro punto llamativo es el porcentaje de crisis inclasificable o indeterminada. En nuestra muestra supone el 6,9%. Según los estudios publicados [62-77] esta cifra varía desde el 2% hasta el 14%. Hay diferencia en cuanto a los hallazgos, según si se trata de un estudio americano o europeo. Algún autor español refiere no encontrar crisis inclasificables [77].

Estas diferencias entre los estudios publicados, al igual que en el nuestro,

clasifican las crisis inicialmente basándose en la semiología descrita por testigos o por la descripción inicial del propio paciente; o bien, por encuestas de población sesgadas por la imposibilidad de constatar con pruebas complementarias lo referido por el paciente. Esta primera valoración es fuente de error, porque no suelen ser personal sanitario entrenado que pueda identificar aquellos rasgos iniciales de una epilepsia de inicio focal. De ahí, que inicialmente los resultados de estos estudios, tal y como señala Picot [74], suelen mostrar que las crisis más frecuentes son las generalizadas (como en nuestro estudio), pero que tras la realización de pruebas más concluyentes (como video-EEG), la mitad de estos estudios reclasifican las crisis en parciales. Posiblemente éste es el hecho determinante que diferencia nuestros resultados con el del resto. Ya que nuestro estudio se inició antes del desarrollo de esta técnica, y aún nuestro centro carece de la misma. Dicho esto, si tenemos en cuenta que nuestra muestra, la media de edad de inicio de la epilepsia se encuentra en el grupo entre 5-24 años, donde hay una alta prevalencia de epilepsia idiopática (o genética), es razonable que el tipo de crisis más frecuente sea la generalizada. Respecto la clasificación de las crisis focales, encontramos que la focal secundariamente generalizada es la más frecuente en un 53,1% de los casos. Entre las crisis generalizadas, la que se manifiesta como tónico-clónica generalizada es el tipo de crisis más frecuente (92,8%). El tipo de crisis también ha sido objeto de análisis en el desarrollo de fármacorresistencia [56,57,59,60]. En el estudio de Rochester, Minnesota [62,63] encuentran que los pacientes con crisis tónico-clónica generalizadas y tipo ausencias alcanzan una tasa de remisión entre el 80-85%, frente al 65% de los pacientes con crisis parciales complejas. En el análisis que hacen Mohanraj y Brodie [60] también hacen una referencia a un peor pronóstico en el caso de pacientes con diferentes tipos de crisis o la aparición de crisis en cluster. Pero, concluyen que el tipo de crisis no parece ser el mayor factor pronóstico que influye en la aparición de fármacorresistencia.

En cuanto al tipo de epilepsia, en nuestra muestra encontramos una proporción similar en cada uno de los tipos de epilepsia (genética, criptogénica o sintomática). Obviaremos a partir de ahora las recomendaciones de la ILAE de 2010, para

poder comparar nuestro estudio con los trabajos publicados con anterioridad. Estos datos difieren ligeramente de otros, como el de Rochester, Minnesota [62,63]. Aunque los autores, postulan que su propio estudio difiere de otros sobre incidencia, debido a la mayor mortalidad de los pacientes con epilepsia remota tardía. Sin embargo, si hacemos una agrupación entre la causa idiopática (genética) y la criptogénica en un único grupo denominado “origen desconocido”, encontramos que en nuestra muestra representa el 66,3%, dato similar al resto de los estudios [62-77,81] en los cuales oscila en torno al 50-65%. Realizamos esta agrupación porque en la mayoría de los trabajos no se ha discriminado entre ambas etiologías (genética e idiopática), a pesar de las recomendaciones de la ILAE. Tras esta aclaración, en general, destaca, pues, que nuestros resultados son similares al de Picot [74] o Hauser [62] como ya comentamos. Respecto las epilepsias de origen criptogénico, en nuestra muestra representa el 32,6%, resultado similar al español de Luengo et al (2001) [77], aunque este porcentaje es menor en otros estudios [74] o incluso mayor alcanzando hasta el 80% [81]. En cuanto a la epilepsia sintomática, en conjunto, en nuestra muestra supone el 33,4%, dato que se encuentra en la horquilla en que se mueven los estudios europeos [62-77].

La epilepsia de comienzo tardío (ECT) es un término que se emplea para referirse a las epilepsias que comienzan después de los 25 años. Su importancia radica en cuanto a los posibles factores etiológicos; ya que, tras las epilepsias neonatales, con el incremento de la edad existe una mayor probabilidad de sufrir un daño cerebral y como consecuencia sufrir una epilepsia sintomática. Según diferentes estudios, LA ECT supone entre el 16-25% de todos los pacientes epilépticos [90,93,94]. Datos similares encontramos en nuestra muestra, en la que la ECT supone un 27% de todos los pacientes. Esta diferencia de los patrones de tipo de epilepsias en los estudios [62-77] pueden deberse a las características regionales donde se realicen, así como los criterios de selección de los pacientes y su tiempo de seguimiento. Así por ejemplo, en las zonas endémicas para cisticercosis, ésta será la causa más frecuente de epilepsia. La EPT en nuestra muestra supone el 34,04%% de las epilepsias sintomáticas y la epilepsia vascular el 28,65%. El

porcentaje de epilepsia vascular publicado en los estudios europeos suelen ser >12% [62-77], al igual que en nuestra muestra; así como los datos similares referentes al resto de etiologías sintomáticas. Los estudios de Rusia y Francia [74,75] muestran unas cifras ligeramente superiores en cuanto a la etiología traumática.

Las epilepsias relacionadas con un daño cerebral en la infancia tiene un peor pronóstico y una pobre tendencia a la remisión [56,60,62,63,84,85] respecto las epilepsias idiopáticas (o genéticas). Tal y como ya se comentó, la extensión y la localización del daño cerebral son factores pronósticos de riesgo de epilepsia. Pero, además, también de fármacorresistencia en la infancia. Sin embargo, estudios que incluyen población adulta no apoyan estos hallazgos [60].

Para finalizar con este apartado, mencionar que la exploración neurológica es normal en el 89,3% de nuestros pacientes. De nuevo, este dato se relaciona y coincide con el rendimiento escolar normal mostrado por nuestros pacientes y la edad de inicio de la epilepsia en torno a los 22 años. Es decir, sin relación con epilepsias sintomáticas precoces, relacionadas con epilepsias neonatales, ni ECT, a partir de los 25 años asociadas a TCE, daño vascular o tumor entre otros.

### **3. Análisis de las pruebas complementarias solicitadas**

Según los protocolos de epilepsia, para su estudio etiológico y correcta clasificación son necesarias la realización de un EEG y una prueba de neuroimagen. En consecuencia, en la visita basal se adoptan dos medidas: la primera en cuanto a la realización de pruebas complementarias; y la segunda en referencia al tratamiento.

Respecto a las pruebas complementarias, a todos se les solicita una analítica y para completar el estudio de epilepsia se realizan un EEG y una prueba de imagen.

Una vez confirmado el diagnóstico, sólo en determinados casos se solicitan más pruebas, dependiendo de la situación clínica del paciente y de las posibilidades

terapéuticas en un momento dado. Por ejemplo, si estamos ante un caso de fármacorresistencia con RNM normal y/o EEG normal, donde se plantea la posibilidad de tratamiento quirúrgico, puede ser conveniente un SPECT, una RNM con espectroscopia o un EEG con privación del sueño para valorar la actividad del foco y localizarlo con vistas a la extirpación del mismo. Se contempla pues, la posibilidad de derivar a Unidad de Cirugía de la Epilepsia, hasta el momento del estudio, fuera de Alicante, fundamentalmente en Madrid. En ocasiones se realizan nuevos EEG para plantear retirada de medicación.

Por tanto, en general, los pacientes seguidos en esta consulta, no son sometidos a numerosas pruebas complementarias, puesto que se trata de enfermos crónicos generalmente ya diagnosticados y en situación de estabilidad. Sin embargo, hay que tener en cuenta, que a ella son remitidos, también, en primer lugar enfermos desde consulta general, a veces sin diagnóstico exacto, y/o para decidir si pueden beneficiarse de intervención quirúrgica, por lo que sí que se solicitan pruebas en muchos de ellos. Además otros pacientes, diagnosticados de epilepsia muchos años antes, puede que precisen nuevas pruebas con técnicas más modernas que las que hubiera en el principio de su enfermedad

En cuanto a los estudios de neuroimagen, éstos proporcionan información sobre los posibles daños estructurales y/o funcionales relacionadas con el foco epileptógeno y su posible etiología subyacente. Actualmente, LA RNM es la prueba standard incorporada en el concepto empleado por la ILAE para definir las etiologías de la epilepsia [20]. Previo al desarrollo de la RNM, El TAC craneal era la prueba de neuroimagen empleada en el estudio de la epilepsia. Sigue siéndolo en los países en los que no se dispone de tecnología avanzada o en caso de una primera crisis/status en el servicio de urgencias. El TAC ofrece las siguientes ventajas sobre la RNM: bajo costo, mucho menor tiempo de adquisición de las imágenes, excelente sensibilidad para calcio y sangrado y en general mayor accesibilidad. Por lo anterior sigue jugando un papel fundamental en la evaluación del paciente en urgencias, principalmente en el status convulsivo. Sin embargo el uso de la TAC es limitado en pacientes fuera del contexto de una emergencia y no es preferido como el método de imagen, reportando una sensibilidad inferior al

30%. Según las recomendaciones dadas por la ILAE [40], en aquellos pacientes con epilepsia refractaria en estudio y TAC normal, se debe realizar una RM. Sin embargo el TAC puede detectar oportunamente hemorragias, infartos, malformaciones grandes o tumores, patologías del sistema ventricular y lesiones con calcificaciones subyacentes. No obstante, desde su aparición en 1984, la superioridad de la RNM sobre el TAC se ha hecho evidente, en términos de sensibilidad y especificidad, en la determinación de la etiología de la epilepsia tanto en niños como en adultos. Las anomalías más comúnmente identificadas son esclerosis hipocámpal, malformaciones del desarrollo cortical, malformaciones vasculares, tumores y daños corticales adquiridos [20]. Cuando los estudios de neuroimagen habituales son negativos y se precisa determinar con exactitud el foco epileptógeno para planificar terapias intervencionistas en los casos de epilepsia fármacorresistente, se emplean otras técnicas como el PET [21] o la RNM funcional [22].

En nuestro estudio, se realizó un TAC craneal en el 76,8% de los pacientes, de ellos, se encontraron anomalías en el 33,9% de los casos; siendo las atrofas córtico-subcorticales el hallazgo más frecuente. Se detectó patología vascular en el 4,4% de los casos. En los pacientes con algún tipo de retraso psicomotor no candidatos a RNM o en aquellos en que la etiología no ofrecía dudas diagnósticas, se desestimó completar estudio con esta prueba. Ahora bien, En el 40,3% de los casos se realizó una RNM de 1,5T (técnica de elección en la epilepsia disponible en nuestro hospital). Se encontraron alteraciones morfológicas en el 44,2% de los casos. Se detectó patología vascular en el 9,8% (ictus o hemorragia) y congénitas en el 5,4% de los casos. En el 51,50% de los pacientes se realizaron ambas pruebas (TAC y RNM craneal) con un resultado coincidente en el 76% de los casos.

Se decidió completar estudio con técnicas más avanzadas en los casos de dudas diagnósticas con RNM negativa y epilepsia fármacorresistente. Así, se realizó un SPECT cerebral a 22 pacientes encontrando una alteración de la perfusión cerebral en el 90,9% de los casos. También se realizó a 22 pacientes una RNM con espectroscopia, encontrando un menor % de hallazgos patológicos (72,7%).

En el 100% de los casos en los que se realizó SPECT o RNM con espectroscopia (con TAC y RNM craneales normales) encontramos un resultado patológico, al menos en una de las pruebas.

El EEG permite la tipificación de los eventos paroxísticos y su relación con las crisis epilépticas, la clasificación del tipo de epilepsia y síndromes; así como ayuda a diferenciar entre epilepsias focales y generalizadas [40]. Sin embargo, el rol del EEG en el seguimiento del tratamiento con FAE sigue siendo incierto. Sí se ha evaluado el papel pronóstico del EEG interictal en los diferentes estudios sobre fármacorresistencia. Tal y como ya se comentó, los estudios pediátricos sí encuentran una relación significativa entre los hallazgos electrofisiológicos epileptiformes punta onda con un peor pronóstico evolutivo [63,85]. Sin embargo, estos resultados no se obtienen en los estudios en la edad adulta [63]. Aunque, sí que está demostrado un aumento de la sensibilidad del EEG cuanto más pronto se realiza tras una crisis epiléptica [63]. En nuestra muestra hemos encontrado el resultado de un EEG interictal tras la visita basal en 589 pacientes (86%) (no se ha podido realizar, al igual que la prueba de neuroimagen, en los casos de pacientes mal colaboradores con retraso psicomotor o bien, aquellos que no volvieron a consulta de revisión). Encontramos un EEG patológico en el 56,5% de los casos, con unas cifras similares respecto EEG con actividad epileptiforme focal (29%) y generalizado (26,7%). Las alteraciones focales en el lóbulo temporal (54%) o con implicación del lóbulo temporal (27,9%) son los hallazgos más frecuentes. Esto concuerda con los estudios publicados, en los que la epilepsia del lóbulo temporal es la epilepsia focal más frecuente [62-65]. Aunque existe una variabilidad en cuanto si se trata de un estudio poblacional como el de Brewis [65] que estima la frecuencia de la ELT en el 27%, de otros estudios con pacientes seguidos en unidades de cirugía de epilepsia donde asciende hasta el 66% [64]. El motivo principal de esta diferencia radica que los pacientes con ELT suelen ser más refractarios al tratamiento, a la par, que se suele obtener muy buenos resultados de su cirugía; mientras, que los pacientes con epilepsia extratemporal con afectación del área elocuente suelen tener mayor riesgo de déficits, y por tanto, se remiten con menos frecuencia a estas unidades. Respecto los hallazgos

en el EEG con alteraciones generalizadas, se encuentra en el 11% de los casos un p-o a 3Hz (ausencia típica), mientras que en la mayoría se encuentra una actividad difusa (66,3%). Un paciente presenta ipsarritmia. Se precisó completar estudio con EEG con privación del sueño en 16 pacientes con fármacorresistencia y Vídeo EEG en 8 pacientes (realizados en una Unidad de cirugía de epilepsia en Madrid). En todos ellos el EEG interictal había sido normal, pero con estas pruebas se pudo caracterizar el tipo de crisis y localizar el foco epileptiforme en el 50% de los casos.

#### **4. Variables potencialmente modificadoras del curso evolutivo de la epilepsia**

En este apartado se ha analizado los aspectos relacionados con la farmacoterapia, a priori, no relacionados con el paciente epiléptico, y por tanto, no inclusive en los datos epidemiológicos ni sociodemográficos. Ya hemos comentado que en la visita basal se solicita un estudio de epilepsia siguiendo las recomendaciones de la ILAE [20,40]. Además, se realizan los cambios pertinentes en cuanto a los FAEs empleados teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente y sus comorbilidades, la presencia de efectos adversos, eficacia o interacciones de los FAEs. [142-146]. Es decir, referente al cambio de tratamiento, se plantea en todos los casos con efectos adversos a la medicación, que resulten indeseables o intolerables; y en todos aquellos casos con epilepsia activa, no controlada y potencialmente mejorable. Es decir, habrá casos refractarios, de años de evolución, a los que no se les proponga variación en su tratamiento, a pesar de alta frecuencia de las crisis.

En la primera visita la mayoría de los pacientes reciben tratamiento (85,3%). El 54,9% de estos pacientes mantienen una monoterapia, seguido de biterapia en el 22,3% de los casos. Una minoría (8,1%) se remiten a la consulta con 3 ó más FAEs. Tras la visita basal, se realiza un cambio de tratamiento, de tal forma que el porcentaje de no tratados desciende del 14,7% al 6,9% (es decir, con el diagnóstico de epilepsia se decide iniciar tratamiento), manteniéndose sin cambios el porcentaje de pacientes que siguen mono, bi o politerapia (23,6 y 9,6%

respectivamente). La proporción de pacientes en monoterapia en nuestra muestra se encuentra en el rango que presentan los distintos estudios europeos [62-77]. En la revisión de Kwan P [137] varía entre 20 y 51%, en encuestas poblacionales; mientras que puede llegar a 65% en estudios hospitalarios. Lo más interesante es este aspecto, es el análisis del curso evolutivo de la enfermedad y los patrones de respuesta según los regímenes de tratamiento empleados, siguiendo las líneas de investigación actuales [56,57,59,60] que haremos en los siguientes epígrafes.

Respecto los FAEs empleados al inicio del estudio, si atendemos al hecho que se comenzó en el año 1990, no es de extrañar que predominen los fármacos denominados “antiguos” o “clásicos”. Entre ellos, el más frecuente es el VPA (36,8%) seguido de la PHT (31,2%) y la CBZ (24,8%). Es decir, según los mecanismos de acción, se utiliza en primer lugar fármacos no bloqueantes de sodio. Dado que se incluyeron pacientes hasta el año 2007, también se pueden encontrar, al inicio del estudio, el empleo de FAEs de nueva generación como la LTG o el LEV pero en un bajo porcentaje de pacientes (5,7% y 0,6% respectivamente). Tampoco es de extrañar el alto porcentaje de pacientes con VPA ya que es un antiepiléptico de amplio espectro, eficaz tanto en crisis generalizadas como parciales, de hecho aún hoy en día se sigue considerando FAE de primera elección en el tratamiento de las crisis generalizadas idiopáticas (ausencia típicas, mioclónica juvenil o tónico-clónicas fundamentalmente) o fenitoina indicada en crisis parciales, con/sin generalización o satus [145,146]. Según las diferentes culturas o países desarrollados frente a aquellos en vías de desarrollo, con mayor dificultad al acceso sanitario, los FAEs más empleados varía [2-4,62-77]. Actualmente, en los países en vías de desarrollo el PB (21,7%), el VPA (17,5%) y la tiagabina(16,4%) son los FAEs más empleados según la revisión de Angalakuditiy M 2011 [2]. En la revisión de 2001 de Heany DC [4] sobre los FAEs en más empleados en Europa describe que la PHT sólo es empleada como primera elección en las epilepsias generalizadas en la R. Chequia, al mismo nivel que la primidona, y que el VPA en las parciales. Como fármaco de segunda elección en España en ambos tipos de crisis. En el estudio de Gallito 2005 [67] el PB es el FAE más empleado. La CBZ en en el ruso [75] y en el español [70] CBZ y

VPA van a la par. Como se puede apreciar, en todos los casos, al igual que en nuestra muestra, son fármacos clásicos los que se consumen en mayor medida.

Según las actuales guías de recomendación en adultos en monoterapia por la ILAE [144,145] en las crisis focales determinan un nivel A de evidencia: CBZ, LEV, PHT, ZNS. Nivel B: VPA. Nivel C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB. Nivel D: CZP, PRM. En los niños el nivel A es sólo para la OXC. En las crisis generalizadas, tanto adultos como niños, no hay recomendaciones nivel A ni B. Nivel C:CBZ, OXC, PB, PHT, TPM, VPA. La LTG se incluye en adultos. En el nivel C se encuentran: GBP, LEV, VGB en adultos y la OXC en niños. En las crisis mioclónicas juveniles, tanto el VPA como el TPM tiene un nivel D de evidencia. El VPA sigue siendo de elección en las crisis de ausencia infantiles.

Atendiendo a lo expuesto, no es de extrañar que en nuestra muestra las mujeres en edad fértil (12-40 años) hayan tomado más VPA que las mujeres de mayor edad ( 58,1% vs 36,5% respectivamente). Además, debido a sus efectos sobre la cognición, su uso no es recomendable en personas ancianas. No obstante, si hacemos el análisis global según el sexo, a las mujeres se les administra más LTG (19,9%) que a los varones (9,9%); lo que evidencia un intento de ajuste de la medicación a las características especiales de la mujer.

En cuanto a la combinación de FAEs según su mecanismo de acción y siguiendo las recomendaciones de la politerapia racional [142,143], la más empleada (27,9%) es la biterapia entre FAE bloqueante de sodio con otro no bloqueante de sodio. Esta combinación se mantiene como la más utilizada tras el ajuste de medicación en la visita basal, aumentado hasta el 28,8% de los casos que precisan biterapia. Tan sólo el 1,3% de los casos se mantienen con 3 ó más FAEs, siguiendo la directriz actual [4,144,145] de intentar mantener una monoterapia o biterapia con dosis bajas de FAEs, ya que no se ha demostrado un claro beneficio añadido al uso de más de 3 FAEs y sí se ha objetivado un aumento de las interacciones y riesgo de aparición de efectos adversos. Tal y como hemos comentado, analizaremos en los siguientes epígrafes, lo que se publica actualmente sobre los patrones de respuesta pues parece ser un potente factor

pronóstico de EFR [56,57,59,60]

Para finalizar con este apartado, hemos evaluado los efectos adversos (EA) más frecuentes de los FAEs empleados al inicio del estudio. En el momento de inclusión, el 8,9% de los pacientes presentaban efectos adversos. Recordar que en este momento, los pacientes mantenían monoterapia (45,9%) o biterapia (22,3%); por lo que, aunque, no podemos hacer una correlación entre un fármaco en concreto y la aparición de un determinado EA, sí podemos realizar cierta aproximación. No obstante, habría que señalar que no se tuvo en cuenta otros fármacos que se estuviesen tomando para otras patologías. Tampoco se ha analizado, por no ser el objetivo de este estudio, las dosis de cada fármaco, dato, que evidentemente, también puede estar influyendo en la aparición de un determinado EA y su severidad.

Partiendo de las limitaciones comentadas, encontramos que la somnolencia es el EA más reportado (3,1%) seguido de las náuseas (1,2%). La ataxia y el temblor representan el 0,9% respectivamente. Como vemos, estos EA son los esperables dado que la mayoría de los pacientes estaban tomando FAEs de primera generación (VPA, PHT y CBZ). Tras el primer año de seguimiento, el porcentaje de pacientes que refieren presentar algún tipo de efecto adverso asciende al 17,3%, pero con el paso de los años esta tendencia se estabiliza en torno al 12,5% al final del estudio. La somnolencia se mantiene como el EA más frecuente. Esta diferencia es estadísticamente significativa y los porcentajes son similares a lo que aportan otros investigadores en cuanto a frecuencia entre ellos y tipo de efecto [168-169]. Si analizamos la evolución de la farmacoterapia empleada, al principio del estudio hay un mayor uso de los FAEs de primera generación que son sustituidos o se añaden progresivamente los FAEs que van apareciendo (segunda y nuevas generaciones). Es decir, con la optimización del FAE adecuado al tipo de epilepsia y el mayor uso de FAEs no-clásicos se consigue un descenso de los EA, aún así, habría que destacar, que, aunque son los clásicos los que tienen más efectos adversos, los nuevos también los presentan en un número no desdeñable de casos. No se ha realizado el estudio

comparativo entre EA y FAE clásico vs no-clásicos, ya que se escapa al objetivo de este estudio, y por tanto, aunque parezca que en nuestra muestra los fármacos clásicos producen más efectos adversos que los nuevos, no existe un grado de asociación significativo para afirmar que así sea. Lo que no quiere decir que todos los efectos adversos sean iguales, ni que todos sean producidos por los dos grupos de fármacos con igual frecuencia o intensidad.

## **5. Patrones evolutivos de la epilepsia y los factores que influyen en la fármacorresistencia**

Para poder evaluar el curso evolutivo de la epilepsia y hacer el análisis de los posibles factores que influyen en el desarrollo de una fármacorresistencia, se divide la muestra en pacientes *libre de crisis* (LC), *respondedores* ( $\geq 50\%$ ) o *fármacorresistentes* y se analizan sus características clínicas y farmacológicas.

Encontramos un mayor porcentaje de pacientes *libres de crisis* al finalizar el estudio (66,3% frente al 60,6% del inicio). Estos resultados concuerdan con los estudios publicados sobre la epilepsia y su adecuado control que se encuentra en torno al 70% [50-53,56,57,62,63]. El tiempo medio en alcanzar esta situación se encuentra en 3,3 años. El número de crisis durante el año anterior a la inclusión y número de FAEs que se emplean son factores de riesgo de no estar LC.

Respecto el grupo de pacientes *respondedores*, al año tras la primera visita alcanza el 80% y se mantiene en estas cifras a lo largo del transcurso del tiempo. De tal manera, que en la visita final el porcentaje es del 79,4% sin que se observe variación respecto el primer año. El 91,4% de los pacientes ha sido respondedor en algún momento del periodo observacional. El tiempo medio hasta que se alcanza esta situación es de 2,1 años. De nuevo, al igual que en el grupo LC, el número de FAEs supone un factor de riesgo para no obtener un buen control de la epilepsia.

En el grupo de *no respondedores o fármacorresistentes* en el estudio alcanza el 21% de los casos. Es decir, nuestros resultados son coherentes y comparables a los estudios publicados sobre el curso evolutivo de la epilepsia y su control, tal y como ya comentamos previamente [50-53,56,57,62,63]. En cuanto a sus

características clínicas, a diferencia de los grupos anteriores, la presencia de crisis focales secundariamente generalizadas parece ser un factor de riesgo de desarrollo de fármacorresistencia. El número de FAEs, al igual que en los grupos anteriores, supone un factor de riesgo de resistencia a los fármacos.

Como vemos, para cada uno de los grupos se han intentado identificar aquellos factores que influyen en la recurrencia de las crisis. Tras analizar las posibles variables determinantes en el desarrollo de una epilepsia fármacorresistente no se ha encontrado que influyan: edad de inicio de la epilepsia, sexo, número de crisis antes de iniciar el tratamiento, tiempo de evolución de la epilepsia, antecedentes familiares o mecanismo de acción farmacológico. Estos datos concuerdan con los expuestos por otros autores [50-53,56,57,62,63].

En resumen, este estudio muestra que una respuesta temprana al tratamiento es un potente predictor de buena evolución mantenida a lo largo del tiempo. Además, los pacientes que no alcanzan un buen control de las crisis (tras iniciar una adecuada farmacoterapia) tienen una baja probabilidad de llegar a este status, en algún momento, y serán los que desarrollen una epilepsia fármacorresistente. Estos datos son similares a los publicados por Kwan y Brodie [56,57]. Estos autores intentan identificar los distintos patrones de respuesta a la farmacoterapia y los posibles factores que influyen en el desarrollo de fármacorresistencia. Estudian de forma prospectiva un grupo representativo de pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia. Analizan e identifican aquellos factores asociados a la mala respuesta terapéutica. En una primera aproximación, concluyen que aquellos pacientes en los que no se consigue un buen control de las crisis de forma temprana son lo que, posiblemente, puedan considerarse que padecen una epilepsia fármacorresistente (al igual que lo expuesto en nuestro estudio). Sugieren que la fármacorresistencia no es un proceso evolutivo, sino una característica intrínseca de un grupo de pacientes desde el comienzo de la enfermedad. Postulan la hipótesis sobre la existencia de algún tipo de limitación molecular que impide el acceso de los FAEs al foco epileptógeno, pero no al resto

del cerebro, como resultado de una diferencia en la expresividad de los transportadores de fármacos a través de la barrera hemato-encefálica. Por lo que no se conseguiría nunca los efectos beneficiosos de los FAEs sin una neurotoxicidad. Estos hallazgos son muy importantes a la hora de poder identificar de forma temprana estos pacientes para ofrecerles una mejor estrategia terapéutico-intervencionista, con la consiguiente mejora en su calidad de vida y un menor coste socio-sanitario [54].

Posteriormente, elaboran y describen 4 patrones de respuesta que definen de la siguiente manera: a) pacientes libre de crisis de forma temprana, b) pacientes libre de crisis de forma tardía, c) pacientes con fluctuaciones con períodos variables de tiempo libre de crisis y d) pacientes sin remisión en la recurrencia de las crisis. Con estas premisas realizan un análisis de probabilidad acumulada de estar libre de crisis según el inicio del tratamiento y el número de FAEs empleados y observan que esta probabilidad es inversamente proporcional al número de FAEs utilizados. Es decir, que no esperemos que los pacientes que no responden a las primeras líneas terapéuticas, vayan a hacerlo de forma exitosa en algún momento del tiempo, debiendo éstos considerarse desde el comienzo como pacientes fármacorresistentes (tras el uso de 1-2 FAEs). En conclusión, los datos de nuestro estudio corroboran los hallazgos de estos autores. No hemos podido realizar el mismo análisis, ya que no disponemos de la fecha exacta en la que se inicia cada FAE; pero sí hemos realizado una aproximación obteniendo la curva de respuesta con resultados similares a estos autores. La mayoría de los pacientes LC y respondedores han recibido entre 1- 3 FAEs (62%) hasta lograr un buen control de sus crisis.

## **6. Supervivencia**

De los 582 pacientes a los que se mantiene un seguimiento de 10 años, 90 fallecen. El tiempo medio de supervivencia es de 9 años. No se recogen las causas de la muerte y ni su relación directa con la epilepsia. Pero, sí podemos elaborar un análisis descriptivo de sus características clínicas para evaluar si estos

pacientes presentan algún factor de riesgo de mortalidad precoz relacionada con la epilepsia. Evidencias recientes postulan que, aunque el 70% de los pacientes consiguen un adecuado control de la epilepsia, el ratio de mortalidad respecto la población general es más elevada [128-130]. Sin embargo, estos estudios tienen el sesgo de ser retrospectivos, incluir una población de estudio hospitalaria y una dificultad en el acceso a los accesos de defunción (es decir, con las limitaciones similares al nuestro). Lhato et al [134] elaboran un estudio prospectivo de seguimiento durante 14 años sin los sesgos descritos y concluyen que, la mortalidad debida a complicaciones relacionadas con la epilepsia es muy alta en el primer año tras el diagnóstico de epilepsia. Pero, este ratio disminuye a partir de este año, de tal forma que la mortalidad desde los 4 a los 9 años de seguimiento es la misma que la de la población general. A partir de los 9 años, de nuevo aparece un incremento leve. La edad media de nuestros pacientes en el momento de su inclusión es de 53 años, con un tiempo de evolución de epilepsia de 16,4 años, es decir, que probablemente su fallecimiento no se deba a la enfermedad en sí misma sino a sus comorbilidades. Esta hipótesis concuerda con los hallazgos de Lhato. Este autor, de hecho, describe que las muertes relacionadas directamente con la epilepsia son muy bajas, al igual que en otros estudios [131]. Entre estas causas se encuentran el SUDEP y el status epilepticus. En nuestro estudio, el 20% presentaban hábito enólico habitual y el 33,3% de los pacientes fallecidos tenían antecedentes neurológicos de daño cerebral (el 11,14% desde el nacimiento y el 14,4% por TCE). Según diferentes autores [128-134], entre los factores de riesgo de mortalidad precoz se encuentran la edad avanzada, la enfermedad cerebrovascular, el enolismo, las neoplasias o los déficits cognitivos congénitos. En el estudio de Lhato, no encuentran que las variables de número de crisis, número de FAEs fuesen factores de riesgo de mortalidad precoz. En nuestra población, el 57% de los pacientes estaban libres de crisis, el 73,3% eran respondedores y, tan sólo, el 29% presentaba una epilepsia fármacorresistente. Tampoco encontramos que en su visita basal estuviesen recibiendo mayor número de FAEs que el resto de la población. En conclusión, nuestros resultados son similares a los publicados en los que la

mortalidad precoz en los pacientes epilépticos suele estar más relacionada con sus comorbilidades y el tipo de epilepsia sintomática, que al patrón de respuesta de la epilepsia y su control. Si bien, existen ciertos factores independientes como la presencia de crisis tónico-clónicas generalizadas que implican un mayor riesgo de lesiones y complicaciones vitales.

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1. La edad media de inicio de la epilepsia es de 22,7 años, es decir, se engloba en el grupo entre los 5-24 años que corresponde con el período de edad de inicio de la epilepsia tipo idiopática (o genética).
2. Los pacientes con encefalopatía neonatal presentan una edad media de inicio de la epilepsia más temprana (8 años).
3. La relación entre ambos sexos es similar a la publicada en la mayoría de las series.
4. El tiempo de evolución de la epilepsia hasta el momento de inclusión es de 14 años.
5. La epilepsia es una variable predictiva negativa para el estado civil.
6. La mayoría de nuestra población mantiene un rendimiento escolar normal.
7. El inicio de la epilepsia más precoz es una variable predictiva negativa para el rendimiento escolar.
8. En nuestra muestra no se objetiva una relación entre el tipo de epilepsia y la presencia de trastornos psiquiátricos.
9. La mayoría de nuestra población niega antecedentes familiares de epilepsia (77,8%).
10. El principal motivo de remisión de pacientes epilépticos a una consulta especializada es un inadecuado control de las crisis (55,8%). Sin embargo, un 10,6% de los pacientes no recibían tratamiento alguno en ese momento.
11. El tipo de crisis más frecuente en nuestra muestra es la generalizada (60,4%), dato que concuerda con el tipo de crisis esperable respecto la edad de inicio de la epilepsia de nuestra muestra.
12. En lo referente al tipo de epilepsia (idiopática, criptogénica o sintomática), no se encuentra un predominio significativo de ninguna.
13. La epilepsia de comienzo tardío supone el 27% en nuestra muestra. Este dato se encuentra dentro del rango de porcentajes publicados en Europa.
14. La edad avanzada es un valor predictivo positivo de epilepsia de origen vascular.

15. Se objetiva un EEG patológico interictal en el 56,5% de los casos sin diferencias estadísticas en cuanto al resultado de la actividad epileptiforme focal o generalizada.
16. Respecto al EEG patológico focal, las alteraciones con origen o que involucran al lóbulo temporal son los hallazgos más frecuentes (81,9%).
17. Se observa una asociación de resultados entre el TAC y la RNM craneal del 76%.
18. En los enfermos con fármacorresistencia con RNM y TAC craneal normales, los estudios SPECT cerebral o RNM con espectroscopia son patológicos en, al menos, una de las pruebas en el 100% de los enfermos.
19. Tras la visita basal se mantiene monoterapia en el 59,9% de los casos. Los FAEs de primera generación (fenitoina, valproico y carbamacepina) son los más empleados al inicio del estudio.
20. Tras la visita basal el porcentaje de pacientes no tratados desciende al 6,9%.
21. La biterapia entre FAE bloqueante de sodio con otro no bloqueante de sodio es la combinación más frecuente (28,8%).
22. Respecto al patrón de respuesta de la epilepsia: el 66,3% de los pacientes de la muestra se mantiene libres de crisis al finalizar el estudio, el 79,4% de los pacientes se consideran respondedores y un 21,9% de los pacientes desarrolla una farmacorresistencia.
23. La respuesta temprana (1-3 años) a la terapia farmacológica se mantiene a lo largo del tiempo y es un factor predictor de buen control de las crisis.
24. El número de crisis durante el año previo a la inclusión es un factor de riesgo de no estar libre de crisis.
25. La mayoría de los pacientes de nuestra población con epilepsia controlada lo consigue tras probar entre 1-3 FAEs.
26. La presencia de crisis focales secundariamente generalizadas es un factor de riesgo de desarrollo de farmacorresistencia.
27. La somnolencia es el efecto adverso más reportado por los pacientes, tanto al inicio como al final del estudio.

28. La mortalidad de los pacientes epilépticos está relacionada con sus comorbilidades y la presencia de un daño cerebral, más que por las complicaciones de las crisis epilépticas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. The World Health Report 2001: mental health, new understanding new hope. Geneva: World Health Organization, 2001.
2. Angalakuditi M, Angalakuditi N. A comprehensive review of the literature on epilepsy in selected countries in emerging markets. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011; 7: 585-97.
3. H. Meinardi, R. A. Scott, R. Reis and J. W. A. S. Sander On Behalf of The ILAE Commission on the Developing World. The Treatment Gap in Epilepsy: The Current Situation and Ways Forward. *Epilepsia*. 2001; 42: 136-149.
4. Heany DC, Shorvon SD, Sander JW, Boon P, Komarek V, Marusic P et al. Cost minimization analysis of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy in 12 european countries. *Epilepsia*. 2000; 41: 37-44.
5. Jette N, Trevathan E. Saving lives by treating epilepsy in developing countries. *Neurology*. 2014; 82: 55-3.
6. Malmgrem K, Flink R, Guerht AB, Michelucci R, Neville B, Pedersen B et al ILAE Commission of European Affairs Subcommittee on European Guidelines 1998-2001: The provision of epilepsy care across Europe. *Epilepsia*. 2003; 44: 27-31.
7. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46: 470-2.
8. Begui E, Sander J. The Natural History and Prognosis of Epilepsy. En: Engel J, Pedley TA, editores. *Epilepsy*. Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins; 2008. p. 66-70.
9. Hester MS, Danzer SC. Epilepsy Hippocampal granule cell pathology in epilepsy - A possible structural basis for comorbidities of epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2014; 38: 105-16.
10. Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C et al. *Health Technol Assess*. 2005; 15: 1-157.

11. Daras Md, Bladin PF, Eadie Mj. Epilepsy: Historical perspectives. En: Engel J, Pedely T editores. Epilepsy: a comprehensive textbook Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins; 2008. Capítulo 3: pag 13-39.
12. Wilson JVK, Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform part of a Babylonian treatise on epilepsy. Med Hist. 1990; 34: 185-198.
13. Ludwig Christian Stern, Ebers G, ed. Papyrus Ebers: Das hermetische Buch über die Arzneimittel der alten Ägypter in hieratischer Schrift, herausgegeben mit Inhaltsangabe und Einleitung versehen von Georg Ebers, mit Hieroglyphisch-Lateinischem Glossar von Ludwig Stern, mit Unterstützung des Königlich Sächsischen Cultusministerium (1 ed.). Leipzig: W. Englemann. Retrieved 2010-09-18.
14. Garcia-Albea Ristol, E. Historia de la Epilepsia. Ed MASSON,, Madrid, 1999.ISBN:978-84-4580-860-3.
15. Ethel Ciampi Díaz I, Elicer C, González-Hernández J. ¿Neurológico o Psiquiátrico? Una historia tortuosa. Rev Memoriza.com. 2012; 9: 31-42.
16. Todd RB (1849). On the pathology and treatment of convulsive diseases. London Med Gaz 8: 668.
17. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. Lancet. 1841; 1: 724-725.
18. Esquirol JED. Des maladies mentales. Hunt EK, transl. París: Ballière; 1845 [originally 1838].
19. Gowers WR. Epilepsy and Other Chronic Convulsive Disorders. London: J& A Churchill: 1881.
20. Hauptman JS, Salamon N, Mathern GW. Neuroimaging in the definition and organization of the epilepsies: we're not yet. Epilepsia. 2012; 53: 22-7.
21. Rathore C, Dickson JC, Teotónio R3, Eil P4, Duncan JS5. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery. Epilepsy Res. 2014; 108: 1306-14.

22. Murta T, Leite M, Carmichael DW, Figueiredo P, Lemieux L. Electrophysiological correlates of the BOLD signal for EEG-informed fMRI. *Hum Brain Mapp.* 2015; 36: 391-414.
23. Eadie MJ. Sir Charles Locock and potassium bromide. *J R Coll Physicians Edinb.* 2012; 42: 274-9.
24. Wilks S. *Lectures on Diseases of the Nervous System.* London: Churchill; 1878.
25. Kumbier E, Haack K, Alfred Hauptmann A. The fate of a german neurologist of jewish origin. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2002; 70: 204-9.
26. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10: 119-40.
27. Hsu WW, Sing CW, He Y, Worsley AJ, Wong IC, Chan EW. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of perampanel in the treatment of partial-onset epilepsy. *CNS Drugs.* 2013; 27: 817-27.
28. Culebras A. Trepanation of the skull in pre-Columbian culture. *J Hist Neurosci.* 1993; 3: 11-12
29. Jackson JH. On a particular variety of epilepsy ("intellectual aura"), one case with symptoms of organic brain disease. *Brain.* 1888; 9: 179 (reprinted in *ibid.* 385-405)
30. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain.* Penfield, Wilder; Jasper, Herbert. Oxford, England: Little, Brown & Co. (1954). xv 896 pp.
31. Commission on Terminology of the International League Against Epilepsy. A proposed International classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1964; 5: 297-306.
32. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an International classification. *Epilepsia.* 1969; 10: 13-21.
33. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1969; 10: 13-21.
34. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsy.* 1970; 11: 102-113.

35. 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.
36. Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA et al. Infantile spasm; I PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol*. 1990; 27: 406-413.
37. Acharya JN, Wyllie E, Lüders HO et al. Seizure symptomatology in infants. *Epilepsia*. 1997; 48:189-196.
38. 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.
39. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001; 42: 1212–8.
40. Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006; 47(9): 1558-68.
41. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*. 1993; 34: 592–6.
42. Engel J. Classification of the International League against Epilepsy: time for reappraisal *Epilepsia*. 1998; 39: 1014-7.
43. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51: 676-85.
44. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46: 470-2.

45. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe- a systematic review. *Eur J Neurol.* 2005; 12: 245-253.
46. Foreman B, Hirsh L. *Epilepsy Emergencies: Diagnosis and Management.* *Neurol Clin.* 2012; 30: 11-41.
47. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010; 51:1069-77.
48. Sánchez-Álvarez JC, Mauri-Llerda JA, Gil-Nagel A, Casas- Fernández C, Salas-Puig J, Lahuerta J, et al. Consensus-recommended diagnostic and therapeutic guidelines for drug-resistant epilepsy in Spain (Consenso RATE-España). *Neurología.* 2012; 27: 481-90
49. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75: 1376-81.
50. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic strategies. *Epilepsia.* 2010; 51: 1069-77.
51. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review *Epilepsia.* 1993; 34: 1007-16.
52. Wiebe S, Téllez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to first seizure. *Epilepsia.* 2008; 49: 50-7.
53. Ramos Lizana J, Cassinello Garcíá E, Carrasco Marina LL, Vázquez López M, Martín González M, Muñoz Hoyos A et al. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia.* 2000; 41: 1005-13.
54. Villanueva V, Girón JM, Martín M, Hernández-Pastor LJ, Lahuerta J, Doz M et al. Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: the ESPERA study. *Neurologia.* 2013; 28: 195-204.
55. Hesdorffer DC. The natural history of epilepsy: spontaneous remission and mortality. *Epilepsy Currents.* 2010; 10: 55-56.

56. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N England J Med.* 2000; 342: 314-19.
57. Brodie Mj, Barry SJE, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012; 78: 1548-54.
58. Lazarowski A, Czornyj L, Lubienieki F, Girardi E, Vazquez S, D'giano C-ABC transportes during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2007; 48: 140-9.
59. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med.* 1998; 338: 429-34.
60. Mohanraj R, Brodie MJ. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure.* 2013; 22: 333-344.
61. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia.* 2008; 49: 13-8.
62. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia.* 1993; 34: 453-68.
63. Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EK, Katri N, Cascino G, Hauser WA. Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology.* 2011; 76; 23-7.
64. Téllez-Zenteno JF, Ladino LD. Temporal epilepsy: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Rev Neurol.* 2013; 56: 229-242.
65. Brewis M. Neurological disease in an English city. *Acta Nurol Scand.* 1966; 42: 1-89.
66. Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletun A. Prevalence, classification and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia.* 2000; 41: 802-12.
67. Gallito G, Serra S, La Spina P, Postorino P, Laganà A, Tripodi F et al. Prevalence and characteristics of epilepsy in the Aeolian Islands. *Epilepsia.* 2005; 46: 1828-35.
68. Oun A, Haldre S, Mägi M. Prevalence of adult epilepsy in Estonia. *Epilepsy Res.* 2003; 52: 233- 42.

69. Forsgren L. Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. *Epilepsia*. 1992; 33: 450-8.
70. Cruz-Campos GA, Baquero-Toledo M. Epilepsias en el ámbito extrahospitalario. Estudio en 150 casos. *Rev Neurol*. 2000; 30: 1108-1112.
71. Erickson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia*. 1997; 38: 1275-82.
72. Joensen P. Prevalence, incidence, and classification of epilepsy in the Faroes. *Acta Neurol Scand*. 1986; 74: 150-55.
73. Bielen I, Cvitanovic-Sojat L, Bergman-Markovic B, Kosicek M, Planjar-Prvan M, Vuksic L et al. Prevalence of epilepsy in Croatia: a population-based survey. *Acta Neurol Scand*. 2007; 116: 361-367.
74. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008; 49: 1230-38.
75. Guekht A, Hauser WA, Milchakova L, Churillin Y, Shpak A, Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res*. 2010; 92: 209-218.
76. García-Ramos R, García Pastor A, Masjuan J, Sanchez C, Gil A. Feen report on epilepsy in Spain. *Neurologia*. 2011; 26: 548-55.
77. Luengo A, Parra J, Colás J, Ramos F, Carreras T, Fernández-Pozos MJ et al. Prevalence of epilepsy in Northeast Madrid. *J Neurol*. 2001; 248: 762-767.
78. Durá-Travé T. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among children in Navarre, Spain: 2002 through 2005. *J Child Neurol*. 2008; 23: 878-882.
79. Ochoa C, Palencia R. Study of the prevalence of epilepsy among schoolchildren in Valladolid, Spain. *Epilepsia*. 1991; 32: 791-7.
80. Serrano-Castro PJ, Olivares-Romero J, Guardado-Santervás. Caracterización epidemiológica de la epilepsia del adulto subsidiaria de ingreso hospitalario. *Rev Neurol*. 2001; 32: 1013- 1019.

81. Benavente I, Rubio E, Morales C, Tajada N, Tamargo P. Prevalence of epilepsy amongst adolescents in Huesca, Spain: a community-based study. *European Journal of Neurology*. 2009; 16: 1138-1143.
82. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy*. 2005; 66: 63-74.
83. Hu J, Si Y, Zhou D, Mu J, Li J Liu L et al. Prevalence and treatment gap of active convulsive epilepsy: a large community survey in rural West China. *Seizure*. 2014; 23: 333-7.
84. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*. 1999; 35: S1-6.
85. Ramantani G. Neonatal epilepsy and underlying aetiology: to what extent do seizures and EEG abnormalities influence outcome? *Epileptic Disord*. 2013; 15: 365-75.
86. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Menr Retard Disabil Res Rev*. 2002; 8: 171-81.
87. Prats JM, Garaizar C. Etiology of epilepsy in adolescents. *Rev Neurol*. 1999; 28: 32-5.
88. Hernández-Fustes OJ, López-Vizcarra H, Enríquez-Cáceres M, Hernández-cossio O. Considerations about late-onset epilepsy. *Rev Neurol*. 2002; 34: 788-93.
89. Wang H, Xin T, sun X, Wang S, Guo H, Holton-burke C et al. Post-traumatic seizures-a prospective, multicenter, large case study after head injury in China. *Epilepsy Res*. 2013; 107: 272-8.
90. Dam AM, Fuglsang-Frederiksen A, Svarre-Olsen U, Dam M. Late-onset epilepsy: etiologies, types of seizures and value of clinical investigation, EEG and computerized tomography scan. *Epilepsia*. 1985; 26: 227-31.
91. Fernández-Concepción O, Gómez-García A, Bonet-Gorvea M. Cerebral tumors as a cause of late onset epilepsy. *Rev Neurol*. 1999; 29: 1142-6.
92. Yun C, Xuefeng W. Association between seizures an diabetes mellitus: a comprehensive review of literatura. *Curr Diabetes Rev*. 2013; 9:350-4.

93. Stefan H, May TW, Pfäfflin M, Brandt C, Füratsh N, Schmitz B et al. Epilepsy in the elderly: comparing clinical characteristics with younger patients. *Acta Neurol Scand.* 2014; 129: 283-93.
94. Poza-Aldea JJ. Epilepsy in the elderly. *Rev Neurol.* 2006; 42: 42-6.
95. Kwan J. Stroke: predicting the risk of stroke epilepsy-why and how? *Nat Rev Neurol.* 2010; 6: 532-3.
96. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia.* 1993; 34: 453-68.
97. Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EK, Katri N, Cascino G, Hauser WA. Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology.* 2011; 76; 23-7.
98. Sánchez-Álvarez JC, Villanueva Haba V, editores. *Epilepsia de difícil control.* Barcelona: Viguera Editores SL; 2010. ISBN 978-84-85424-95-5.
99. Aicardi J. The effect of refractory epileptic seizures on cognitive processes. *Rev Neurol.* 2003; 36:284-7.
100. Archila R. Epilepsy and learning disorders. *Rev Neurol.* 2000; 31: 382-8.
101. Shackleton DP, Kasteleijn-Nolst T DGA, de Craen AJM, Vandenbroucke JP, Westendorp RGJ. Living with epilepsy. Long-term prognosis and psychosocial outcomes. *Neurology.* 2003; 61: 64-70.
102. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005; 46: 470-472.
103. Peña P, Sancho J, Rufo M, Martínez S, Rejas J, LINCE Study Collaborative Group. Driving cost factors in adult outpatients with refractory epilepsy: a daily clinical practice in clinics of neurology in Spain. *Epilepsy Res.* 2009; 83:133-43.
104. Triarhou LC. Centenary of Christfried Jakob's of the visceral brain: an unheeded precedence in affective neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008. 32: 984-1000.

105. Piercey MF, Ray CA. Dramatic limbic and cortical effects mediated by high affinity PCP receptor. *Life sci.* 1988; 43: 379-85.
106. Newman JD, Harris JC. The scientific contributions of Paul D. MacLean (1913-2007). *J Nerv Dis.* 2009; 197: 3-5.
107. Stevens JR. Epilepsy, psychosis and schizophrenia. *Schizophr Res.* 1988; 1: 79-89.
108. Kandravicius L, Loes-Aguiar C, Soares Bueno-Júniro L, Neves Romcy-pereira R, Cecilio Hallak JE, Pereira Leite J. Psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy: Possible relationships between psychotic disorders and involvement of limbic circuits. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012; 34: 454-466.
109. Garcia-Morales I, de la Peña Mayor P, Kanner AM. Psychiatric comorbidities in epilepsy: identification and treatment. *The neurologist.* 2008; 14: S15-S25.
110. Clarke T, Baskurt L, Strug LJ, PalDK. Evidence of shared genetic risk factors for migraine and rolandic epilepsy. *Epilepsia.* 2009; 50: 2428-2433.
111. Terwindt GM, Ophoff RA, Lindhout D, Haan J, Halley DJ, Sandkuijil LA et al. Partial cosegregation of familial hemiplegic migraine and a benign familial infantile epileptic syndrome. *Epilepsia.* 1997; 38: 915-21.
112. Sances G, Guaschino E, Perucca P, Allena M, Ghiotto N, Manni R. Migralepsy: A call for a revision of the definition. *Epilepsia.* 2009; 50: 2487-96.
113. Gentile S, Rainero I, Daniele D, Binelle E, Valfré W, Pinessi L. Reversible MRI abnormalities in a patient with recurrent status migrainosus. *Cephalalgia.* 2009; 29: 687-690.
114. Aykut-Bingol C, Tekin S, Dilek I, Aktan S. Reversible MRI lesion after seizures. *Seizure.* 1997; 6: 237-239.
115. Olensen J. The International classification of headache disorders. 2nd edition (ICHD-II). *Rev Neurol (Paris).* 2005; 161: 689-91.
116. González-Mingot C, Santos-Lasaosa S, Garcia-Aguedas C, Ballester-Marco L, Mauri JA. Migralepsy: a controversial entity. *Neurologia.* 2011; 26: 120-2.
117. Cianchetti C, Pruna D, Ledda M. Epileptic seizures and headache/migraine: a review of types of association and terminology. *Seizure.* 2013; 22: 679-85.

118. Fink Jm dobyns WB, Guerrini R, Hirsch BA. Identification of a duplication of Xq28 associated with bilateral periventricular nodular heterotopia. *Am J Hum Genet.* 1997; 61: 379-387.
119. Loiseau P. Childhood absence epilepsy. En: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P (eds). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* John Libbey, London 1985.
120. Wallace Sj. Seizures in children. En: Hopkins A, Shorvon S, Cascino G. *Epilepsy.* Second edition. Chapman and Hall Medical. London 1995.
121. Verrotti A, Dégídio C, Agostinelli S, Verrotti C, Pavone P. Diagnosis and managment of catamenial seizures: a review. *Int J Women Health.* 2012; 4: 535-41.
122. Pack AM. Implications of hormonal and neuroendocrine changes associated with seizures and antiepileptic drugs: A clinical perspective. *Epilepsia.* 2010; 51:150-3.
123. Duncan S, Read CL, Brodie MJ. How common is catamenial epilepsy? *Epilepsia.* 1993; 34: 827-31.
124. Grupo SEN de epilepsia. Libro blanco de la epilepsia en España. Mercadé Cerdá J (coord). Editorial INYECCMEDIA S.L. Madrid, 2013.
125. Jacoby A, Gorry J, Gamble C, Baker GA. Public knowledge, private grief: a study of public attitudes to epilepsy in the United Kingdom and implications for stigma. *Epilepsia.* 2004; 45: 1405-1415.
126. Cocker MF, Bhargava S, Fitzgerald M, Doherty CP. What do people with epilepsy know about their condition? Evaluation of a subspecialty clinic population. *Seizure.* 2011; 20: 55-59.
127. Korchounov A, Tabatadze T, Spivak D, Rössy W. Epilepsy-related employment prevalence and retirement incidence in the German working population 1994-2009. *Epilepsy Behav.* 2012; 23: 162-7.
128. Nickels KC, Grossardt BR, Wirrell EC. Epilepsy-related mortality is low in children: a 30-year population-based study in Olmsted County, MN. *Epilepsia.* 2012; 53: 2164-71.

129. Hitiris N, Mohanraj R, Norie J, Brodie MJ. Mortality in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007; 10: 363-76.
130. Bak S, Friis ML. Mortality in epilepsy. A review. *Ugeskr Laeger.* 2000; 162: 3578-81.
131. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, 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.
132. Britton JW, Shih JJ. Antiepileptic drugs and suicidality. *Drug Health Patient Saf.* 2010; 2: 181-9.
133. Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet* 2013; 382: 1646-54.
134. Lhatoo SD, Johnson AL, Goodridge DM, MacDonald BK, Sander JW, Shorvon SD. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective population-based cohort. *Ann Neurol.* 2001; 49: 336-44.
135. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JW, Sillanpää M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia.* 2005; 46 suppl 11: 18-27.
136. Ding D, Wang W, Wu J, Yang H, Li S, Dai X et al. Premature mortality risk in people with convulsive epilepsy: long followed-up of a cohort in rural China. *Epilepsia.* 2013; 54: 512-7.
137. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy. *Drugs* 2006; 66: 1817-1829.
138. Rogawski MA. Diverse Mechanism of antiepileptic drugs in the development pipeline. *Epilepsy Res.* 2006; 69: 273-294.
139. Shorvon S. The historical evolution of, and the paradigms shifts in, the therapy of convulsive status epilepticus over the past 150 years. *Epilepsia* 2013; 54: 64-7.

140. Rowaski MA. Brivacetam: a rational drug discovery success story. *Br J Pharmacol*. 2008; 154: 1555-7.
141. Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, Kälviäinen R, Marovac J, Duncan B et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84: 1138-47.
142. Armijo JA, Herranz JL. Rational combination therapy in epilepsy. III. Possible associations between antiepileptic drugs. *Rev Neurol*. 2007; 45(4): 236-44.
143. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*. 2006; 43: 365-85.
144. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerrero C et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006; 47: 1094-120.
145. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R et al. Update ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013; 54: 551-63.
146. Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Fraimow H, George JM et al. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. *Epilepsia*. 2012; 53: 207-14.
147. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD 005003.
148. American Academy of Neurology. Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients-summary statement. *Neurology*. 1996; 337:1175-80.
149. Beghi E, Giussani G, Grosso S, Ludice A, La Neve A, Pisani F et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54: 2-12.

150. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, Stavem K, Erikssen J, Gulbrandsen P et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akhersus study). *Epilepsia*. 2008; 49: 455-63.
151. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology*. 1994; 44: 601-8.
152. Marrero-Abrante R, García-Álvarez D. Pronóstico y mortalidad de la epilepsia. En: Carreño-Martínez M, Casas-Fernández C, Gil-Nagel A, Salas-Puig J, Serratosa-Fernández JM, Villanueva-Haba V. *Tratado de Epilepsia*. Madrid. Luzán 5, S.A.; 2011.

# **ANEXOS**

ANEXO 1: Clasificación internacional de las crisis epilépticas.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS ILAE 1981	
TIPOS BÁSICOS DE CRISIS EPILÉPTICAS	SUBTIPOS DE CRISIS EPILÉPTICAS
<b>1. CRISIS FOCALES</b>	Se distinguen crisis focales simples, complejas y secundariamente generalizadas
<b>1.1 Crisis parciales simples (CPS)</b> (sin alteración de la conciencia)	Con síntomas motores Con síntomas autonómicos Con síntomas somatosensitivos o síntomas sensoriales especiales Con síntomas psíquicos
<b>1.2 Crisis parciales complejas (CPC)</b> (con alteración de la conciencia)	Con cambios del comportamiento (deambulación, caminar en círculos, ceguera aparente etc.) Automatismos (ictal o postictal) Somnolencia
<b>1.3 Crisis parciales 2ª Generalizadas (CPSG)</b>	CPS con evolución a crisis generalizada CPC con evolución a crisis generalizada CPS que evoluciona a CPC y después a CPSG
<b>2. CRISIS GENERALIZADAS</b>	Se distinguen formas convulsivas y no convulsivas
<b>2.1 Con fenomenología convulsiva</b>	Crisis tónicas Crisis clónicas Crisis tónico-clónicas Crisis mioclónicas Crisis átonas
<b>2.2 Con fenomenología no convulsiva</b>	Ausencias típicas Ausencias atípicas
<b>3. CRISIS EPILÉPTICAS NO CLASIFICADAS</b>	

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.

## ANEXO 2: Clasificación Internacional de las epilepsias

<b>SÍNDROMES EPILÉPTICOS (ILAE 1989)</b>
<b>1.Epilepsia Focal</b>
<b>1.1 Idiopática</b>
Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales
Epilepsia infantil con paroxismos occipitales
Epilepsia primaria de la lectura
<b>1.2 Sintomática</b>
Epilepsia parcial continua progresiva de la infancia (síndrome de Kojewnikoff)
Síndromes caracterizados por crisis con un modo específico de provocación (reflejas)
Según el lóbulo afectado:
Frontal
Temporal
Parietal
Occipital
<b>1.3 Criptogénica</b>
<b>2.Epilepsia generalizada y síndromes</b>
<b>2.1 Idiopática (edad-dependiente)</b>
Convulsiones benignas neonatales familiar
Convulsiones benignas neonatales
Epilepsia benigna mioclónica en la infancia
Ausencia infantil (picnolesia)
Ausencia juvenil
Epilepsia mioclónica juvenil
Epilepsia con gran mal (CGTS) del despertar
Otras epilepsias generalizadas idiopáticas no definidas
Epilepsia con crisis precipitadas por un modo específico de activación
<b>2.2 Criptogénica o sintomática (en orden de edad)</b>
Síndrome de West
Síndrome de Lennox-Gastaut
Epilepsia con crisis mioclono-astáticas
Epilepsia con ausencias mioclónicas

Cont.

## **2.3 Sintomática**

### **2.3.1 Etiología no específica**

Encefalopatía temprana mioclónica

Encefalopatía temprana infantil con brote- supresión

Otras epilepsia generalizadas sintomáticas no definidas

### **2.3.2 Síndromes específicos**

Crisis epilépticas que pueden complicar muchas enfermedades

## **3. Epilepsias y síndromes sin claras crisis focales o generalizadas**

### **3.1 Con ambos tipos de crisis (focales y generalizadas)**

Crisis neonatales

Epilepsia mioclónica severa de la infancia

Epilepsia con puntas-ondas lentas durante el sueño lento

Afasia epiléptica adquirida (Síndrome de Landau-Kleffner)

Otras epilepsias no definidas

### **3.2 Sin predominio de crisis focales o generalizadas**

## **4. Síndromes especiales**

Convulsiones febriles

Crisis aisladas o estados epilépticos aislados

Crisis relacionadas a eventos metabólicos o tóxicos agudos

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.

## ANEXO 3: PROTOCOLO DE LA PRIMERA VISITA

## ANEXO 4: PROTOCOLO DE LAS VISITAS SUCESIVAS