

Patrones de respuesta al tratamiento en la epilepsia de reciente diagnóstico

M.J. Brodie, MD
S.J.E. Barry, PhD
G.A. Bamagous, PhD
J.D. Norrie, MSc
P. Kwan, MD, PhD

Dirección para correspondencia y solicitud de separatas al Dr. Kwan: patrick.kwan@unimelb.edu.au

RESUMEN

Objetivo: Describir los patrones temporales de evolución y determinar la probabilidad de permanecer libre de crisis con regímenes sucesivos de drogas antiepilépticas en epilepsia de reciente diagnóstico.

Métodos: Se realizó el seguimiento hasta el 31 de marzo de 2008 de pacientes en los cuales la epilepsia había sido diagnosticada y tratada con la primera droga antiepiléptica entre el primero de julio de 1982 y el primero de abril de 2006. Los resultados fueron categorizados en 4 patrones: A) libre de crisis de forma temprana y sostenida; B) libre de crisis con retraso pero sostenido; C) fluctuaciones entre períodos libres de crisis y recaídas; y D) libertad de crisis nunca alcanzada. La probabilidad de alcanzar la libertad de crisis fue comparada entre los sucesivos regímenes de drogas. Se definió libertad de crisis como la ausencia de convulsiones ≥ 1 año.

Resultados: Fueron incluidos un total de 1.098 pacientes (mediana de la edad 32 años, rango 9–93). En la última visita médica 749 (68%) pacientes estaban libres de crisis, 678 (62%) con monoterapia. El patrón de evolución A fue observado en 408 (37%), el patrón B en 246 (22%), el patrón C en 172 (16%), y el patrón D en 272 (25%) pacientes. Hubo una mayor probabilidad de estar libre de crisis en pacientes recibiendo 1 droga en comparación con los regímenes de 2 drogas, y recibiendo 2 drogas en comparación a 3 ($p < 0.001$). La diferencia fue mayor entre aquellos pacientes con epilepsia sintomática o criptogénica, que en la idiopática. Menos del 2% de los pacientes alcanzó a estar libre de crisis con regímenes sucesivos, pero algunos pocos sí lo hicieron en el sexto o séptimo régimen.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico tuvieron un curso constante que pudo en general ser predicho de forma temprana. La oportunidad de alcanzar la libertad de crisis fue declinando con los regímenes sucesivos, de forma más marcada del primero al tercero, y entre los pacientes con epilepsia localizada. *Neurology*® 2012; 78:1548-1554

GLOSARIO

DAE = droga antiepiléptica; **ILAE** = International League Against Epilepsy/Liga Internacional Contra la Epilepsia; **IIQ** = intervalo intercuartil; **NGPSE** = National General Practice Study of Epilepsy/Estudio Nacional de Práctica General de Epilepsia.

Setenta millones de personas tienen epilepsia, con 34-76 por 100.000 desarrollando esta condición cada año.¹ Para formular planes de tratamiento racionales, es importante comprender las diferentes evoluciones clínicas y patrones de respuesta a las drogas antiepilépticas (DAEs), idealmente siguiendo los resultados desde el momento de inicio del tratamiento. La mayoría de los estudios realizados en centros especializados fueron limitados debido a sesgos de selección favoreciendo la inclusión de pacientes con epilepsia crónica refractaria.²⁻⁵ Las pocas cohortes reportadas de pacientes con reciente diagnóstico tienden a incluir sólo pacientes pediátricos^{6,7} o concentrarse en la respuesta a lo largo del tiempo independientemente del estado del tratamiento.⁸

Previamente hemos reportado resultados en pacientes adolescentes y adultos con epilepsia de reciente diagnóstico.^{9,10} Durante los años siguientes han aparecido muchas nuevas DAEs, pero su impacto sobre el pronóstico global de la epilepsia continúa siendo poco claro. Los principales objetivos de este análisis fueron determinar los patrones temporales en la evolución de las convulsiones y la probabilidad de estar libre de crisis con los sucesivos regímenes en una cohorte expandida de 1.098 pacientes con reciente diagnóstico, quienes fueron reclutados entre 1982 y 2006, y seguidos hasta por 26 años.

De la Unidad de Epilepsia (M.J.B., G.A.B.), Western Infirmary, Glasgow; Robertson Centre for Biostatistics (S.J.E.B.), University of Glasgow, Glasgow; Centre for Healthcare Randomised Trials (J.D.N.), Health Services Research Unit, University of Aberdeen, Aberdeen, Scotland, UK; Departamentos de Medicina y Neurología (P.K.), The University of Melbourne, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia; y Department of Medicine and Therapeutics (P.K.), The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Hong Kong.

Ir a Neurology.org para declaraciones completas. Las declaraciones relevantes para los autores, de haber alguna, pueden encontrarse al final de este artículo.

MÉTODOS Pacientes. Los pacientes en los cuales la epilepsia fue diagnosticada y la primera DAE prescrita en la Unidad de Epilepsia en el Western Infirmary en Glasgow, Escocia, entre el primero de julio de 1982 y el primero de abril de 2006, fueron incluidos en el análisis. Todos fueron seguidos prospectivamente hasta el 31 de marzo de 2008, o hasta su muerte. Los pacientes con mala adherencia al tratamiento en forma persistente (sin relación con la eficacia o la tolerabilidad), convulsiones secundarias a abuso de drogas o alcohol, o convulsiones psicógenas no epilépticas, fueron excluidos. La fuente de referencias, el abordaje de la evaluación y el tratamiento, y las formas de seguimiento fueron descritas previamente.⁹ La mayoría fueron enviados por su médico de cabecera, con menos del 10% derivado desde el departamento de emergencia y accidentes del hospital. La población del estudio incluyó a los pacientes analizados en nuestros reportes previos (n = 470 y 890, respectivamente),^{9,10} para expandir la cohorte y extender el período de seguimiento.

Tratamiento. Una vez hecho el diagnóstico, se eligió una DAE apropiada, teniendo en cuenta el tipo de crisis y los efectos adversos e interacciones.¹¹ Como principio, el tratamiento se iniciaba luego de 2 o más crisis convulsivas,¹⁰ aunque sin embargo de forma infrecuente (<5%) se ofreció también a pacientes con 1 crisis, si había evidencia de una alteración crónica cerebral que aumentaba la probabilidad de futuras crisis, como por ejemplo en caso de lesión estructural.¹² Adoptamos un enfoque escalonado para el manejo de la epilepsia. En general, si la primera DAE era pobremente tolerada a bajas dosis o no mejoraba el control de crisis, se cambiaba por una alternativa. Si la primera DAE era bien tolerada y mejoraba las crisis, pero no las eliminaba completamente, se intentaba una terapia combinada.¹³ Las razones para la pobre adherencia al tratamiento fueron exploradas en detalle, y se controlaron los niveles de droga en sangre, tal como está clínicamente indicado.¹⁴ Si aparecía un problema en medio de las visitas programadas, el paciente o el médico de cabecera podían contactarse con la Unidad de Epilepsia usando una línea telefónica exclusiva. Las dosis de las drogas fueron ajustadas según las circunstancias clínicas, prestando particular atención a la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes fueron tratados con 1 sola droga siempre y cuando fuera posible.¹⁵ Se cambiaba el tratamiento si las crisis continuaban o si el paciente desarrollaba una reacción idiosincrática o reportaba efectos adversos intolerables. Se usaba una combinación de drogas si la epilepsia permanecía incontrolable a pesar del tratamiento con monoterapia.¹⁶

Definiciones. Las crisis convulsivas y los síndromes epilépticos fueron clasificados de acuerdo a las guías de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE).^{17,18} La epilepsia fue clasificada en idiopática, sintomática, o criptogénica, de acuerdo a la causa y dependiendo de factores tales como la edad, el tipo de crisis convulsiva, antecedente familiar, los cambios electroencefalográficos, y la presencia o ausencia de lesión anatómica cerebral. Se presumió que las epilepsias idiopáticas tenían un origen genético. Las epilepsias sintomáticas fueron consideradas consecuencia de una anomalía estructural identificada. La epilepsia criptogénica se asumió como consecuencia de una anomalía focal no identificada, en base a la información clínica y a los resultados de las investigaciones. Se consideraba que los pacientes estaban libres de crisis si no habían presentado convulsiones por lo menos en el último año sin cambios en el tratamiento. El tiempo hasta la libertad de crisis fue expresado como el tiempo hasta empezar el período de 1 año o más sin crisis. Un régimen de DAE fue definido como la prueba de una (monoterapia) o una combinación de 2 o más drogas. Por lo tanto, el primer régimen fue siempre monoterapia, mientras que el segundo régimen podía ser una monoterapia alternativa, o una combinación de la primer monoterapia y una segunda DAE, y así sucesivamente.

Patrones de respuesta a lo largo del tiempo. La evolución de las convulsiones fue clasificada en 4 patrones temporales mutua-

mente exclusivos. En el patrón A, los pacientes quedaban libres de crisis de manera temprana (ya sea inmediatamente luego o dentro de los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento) y permanecían así durante el seguimiento. En el patrón B, la libertad de crisis se retrasaba más de 6 meses después de iniciado el tratamiento, pero los pacientes permanecían libres de crisis durante el seguimiento. Los pacientes con el patrón C tenían un curso fluctuante con períodos sin crisis (algunos inmediatamente) de más de 1 año, intercalados con recaídas. Estos pacientes estaban libres de crisis o no al momento del análisis. Los pacientes con el patrón D nunca llegaron a estar libres de crisis por un año completo.

Análisis estadístico. Las variables demográficas continuas fueron resumidas usando mediana, intervalo intercuartil (IIQ), y rango. Las variables categóricas fueron resumidas usando cuentas y porcentajes. Se usaron las pruebas de Kruskal-Wallis y χ^2 de Pearson para comparar las variables continuas y categóricas entre los patrones de evolución. Todas las pruebas fueron bilaterales. El análisis de riesgos en competencia del tiempo a la libertad de crisis al final del estudio se llevó a cabo tomando en cuenta el riesgo de competencia de muerte. Se construyó una curva de incidencia acumulada para el tiempo hasta el período final de libertad de crisis.¹⁹ Los pacientes que no estaban libres de crisis (o estaban muertos) fueron censados el 31 de marzo de 2008. Los períodos libres de crisis eran descontados si es que había habido una recaída antes del final del estudio, a pesar de que todos los períodos libres de crisis contribuyeron al análisis del patrón de evolución. Las curvas de incidencia acumulada para el tiempo hasta el período final libre de crisis fueron comparadas para diferentes números de regímenes de drogas usando el test de Gray.²⁰ Ya que tenían pronóstico similar, los pacientes con epilepsias sintomáticas y criptogénicas fueron combinados en algunos de los análisis de subgrupos, bajo el título de epilepsias relacionadas a una localización.

RESULTADOS Fueron incluidos un total de 1.098 pacientes no tratados (575, 52% hombres), a quienes se le prescribió su primer DAE al ser diagnosticados como epilépticos (previamente se había reportado la evolución de 890 pacientes hasta mayo de 2003). La mediana de la edad al inicio del tratamiento fue 32 años (rango 9-93; IIQ 20-51). La epilepsia fue clasificada como idiopática en 251 (23%), sintomática en 447 (41%), y criptogénica en 400 (36%) pacientes. Entre los 208 pacientes que iniciaron tratamiento entre los 9 y los 18 años de edad (inclusive), la epilepsia fue clasificada como idiopática en 110 (52.9%), sintomática en 33 (15.9%), y criptogénica en 65 (31.2%). Setenta y seis (7%) pacientes (46 libres de crisis, 30 sin control de las mismas) murieron durante el estudio (12 durante los primeros 2 años de iniciado el tratamiento). Siete murieron de muerte súbita inexplicada en epilepsia (2 libres de crisis) y los otros murieron de causas no relacionadas con la epilepsia. Excluyendo los 12 pacientes que murieron durante los primeros 2 años de iniciado el tratamiento, la mediana de la duración del seguimiento fue de 7.5 años (IIQ 4.7-12.0) desde el inicio del mismo.

Resultados en el último control. Al momento del último control médico, 913 (83%) pacientes estaban en tratamiento con monoterapia. Los otros 185 (17%) recibían una combinación de 2 o más drogas. Un total de 543 pacientes (49%) estaban libres de crisis con su primera DAE; 398 estaban siendo tratados con un se-

Tabla 2 Patrones de evolución a lo largo del tiempo en 1.098 pacientes epilépticos recientemente tratados

	Patrón A (n = 408) ^a	Patrón B (n = 246) ^b	Patrón C (n = 172) ^c	Patrón D (n = 272) ^d	Valor de p
Edad al inicio, años, mediana (IIQ; rango)	34 (21-58; 10-93)	31 (20-52; 9-89)	28 (18-45; 12-73)	36 (24-48; 12-81)	0.005
Género, n (%)					0.005
Hombres	242 (59.3)	122 (49.2)	84 (48.8)	127 (46.7)	
Mujeres	166 (40.7)	124 (50.8)	88 (51.2)	145 (53.3)	
Síndrome, n (%)					0.12
Idiopático	106 (26.0)	53 (21.5)	42 (24.4)	50 (18.4)	
No idiopático	302 (74.0)	193 (78.5)	130 (75.6)	222 (71.6)	

Abreviaturas: IIQ = intervalo intercuartil.

^aPatrón A (libertad de crisis de forma temprana): los pacientes llegan a estar libres de crisis dentro de los primeros 6 meses del inicio de tratamiento.

^bPatrón B (libertad de crisis tardía): los pacientes llegan a estar libres de crisis luego de 6 meses de tratamiento.

^cPatrón C (curso fluctuante): los pacientes fluctúan entre períodos libres de crisis y recaídas.

^dPatrón D: los pacientes nunca alcanzan la libertad de crisis durante 1 año completo.

meses luego de iniciado el tratamiento con la primera DAE (n = 146; 13%). Entre estos 146 pacientes, 105 recibieron 1 régimen, 37 recibieron 2, y 4 requirieron 3. Estos pacientes permanecieron libres de crisis por el resto del seguimiento.

El patrón de evolución B fue observado en 246 (22%) pacientes, que siguieron reportando crisis convulsivas luego de 6 meses de iniciado el tratamiento, pero luego llegaron a estar libres de crisis y se mantuvieron así hasta el final del seguimiento. La mediana del tiempo hasta alcanzar la libertad de crisis en este grupo fue 15.4 meses (rango 12-287; IIQ 10-27), mientras que la mediana de la duración del período libre de crisis fue 64.5 meses (Rango 12-287; IIQ 38-109).

Un total de 172 pacientes (16%) mostraron un curso más fluctuante (patrón de evolución C). Luego de alcanzar un período libre de crisis de 1 año o más (ya sea de forma temprana [inmediatamente, n = 28] o con retraso [luego de 6 meses, n = 56]), tuvieron hasta 5 períodos de recaídas (149 tuvieron 1 período de recaída, 17 tuvieron 2, 4 tuvieron 3, 1 tuvo 4, y 1 tuvo 5) intercalados con períodos libres de crisis. La mediana de la duración del período libre de crisis antes de la recaída fue 30 meses (rango 12-154; IIQ 19-53). Entre los pacientes con el patrón de evolución C, 77 (45%) no habían alcanzado la libertad de crisis en el último seguimiento. Los pacientes que alcanzaron la libertad de crisis de forma temprana (inmediatamente o en los primeros 6 meses de tratamiento antes de la recaída inicial) tenían la misma probabilidad de recaer (116/524, 22%) que aquellos que lo hicieron luego de 6 meses de iniciado el tratamiento (56/302, 19%; p = 0.26).

Un total de 272 (25%) pacientes nunca llegó a estar libre de crisis durante 1 año completo a lo largo del seguimiento (patrón D), dentro de los cuales 154 probaron 2 o más DAEs, alcanzando un máximo de 9 regímenes en 2 pacientes.

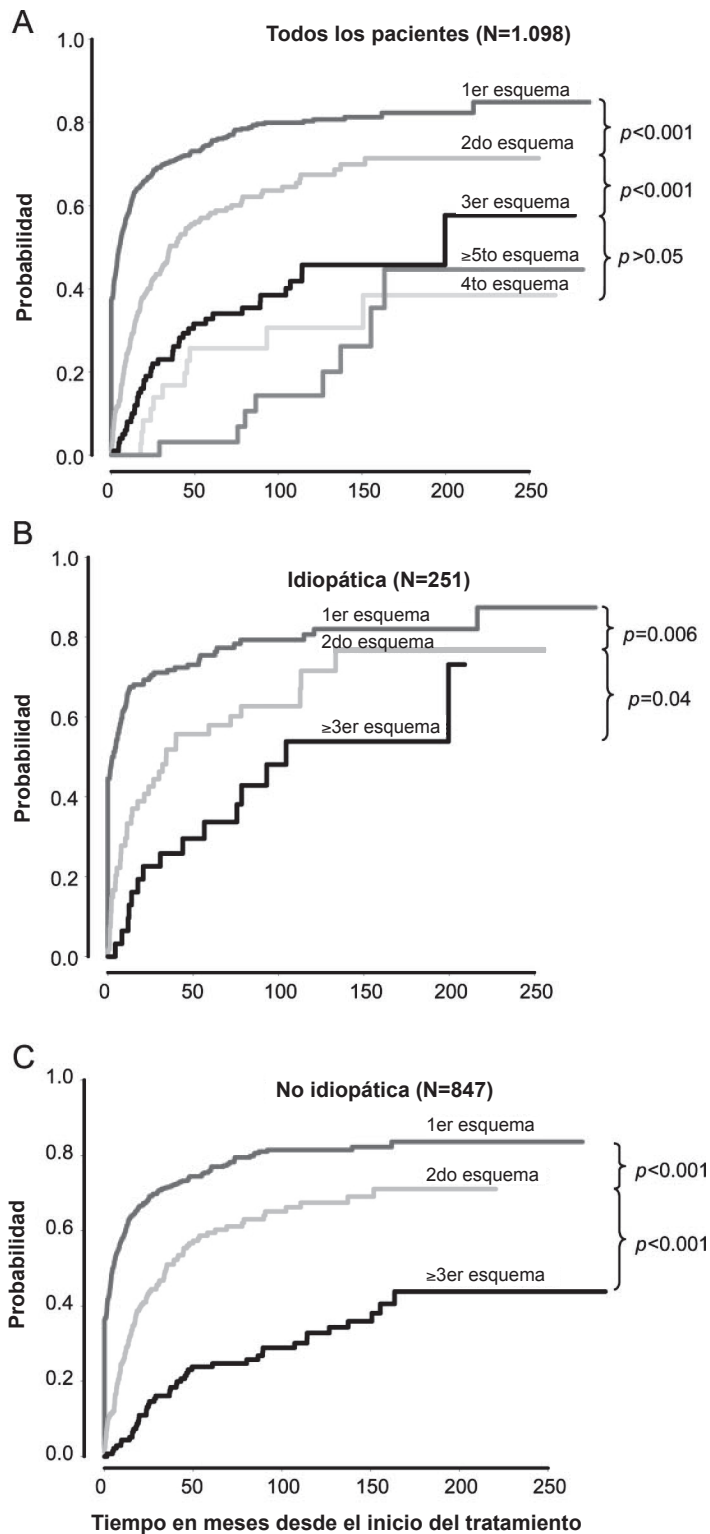
Los pacientes con los patrones de evolución A y D tenían una edad ligeramente mayor al inicio de la epilepsia (mediana de la edad 34 y 36 años, respecti-

vamente), comparados con los pacientes con los patrones B y C (mediana de la edad 31 y 28 años, respectivamente). Hubo un poco más de hombres entre los pacientes con el patrón A y más mujeres entre los del patrón D. La clasificación de los síndromes epilépticos no estuvo asociada a ningún patrón de evolución en particular (tabla 2).

Respuesta a regímenes de droga sucesivos. El análisis de sobrevida a lo largo del tiempo confirmó que la probabilidad de llegar a estar libre de crisis disminuía con el número de regímenes de DAE. Hubo una diferencia significativa en la probabilidad global de libertad de crisis entre los pacientes tratados con 1 y con 2 regímenes (p < 0.001) (figura 2A). La diferencia fue igualmente marcada cuando se comparó aquellos recibiendo tratamiento con 2 o 3 regímenes (p < 0.001). Esto no fue estadísticamente significativo cuando se comparó pacientes tratados con 3, 4, y 5 regímenes, a pesar de que se podía observar tal tendencia. Cuando se estratificó el análisis de acuerdo a la clasificación de los síndromes epilépticos, los pacientes fueron agrupados en 1, 2, o ≥3 regímenes debido al pequeño tamaño de los grupos para 3, 4, o 5 regímenes. Se observaron similares diferencias en la probabilidad de alcanzar la libertad de crisis entre los pacientes con 1, 2, o ≥3 regímenes, aunque la diferencia observada fue mayor entre 1 y ≥3 regímenes para la epilepsia con localización (sintomática o criptogénica), comparada con el grupo idiopático (figura 2, B y C).

DISCUSIÓN Utilizando un alto volumen de pacientes referidos por médicos de cabecera, este estudio incluyó un gran número de pacientes al momento del inicio del tratamiento, con una prolongada duración del seguimiento. La mayoría de los estudios modernos que exploran la respuesta a regímenes de tratamiento secuenciales en adultos han sido realizados en centros de epilepsia solamente.^{5,21,22} Como resultado, típicamente seguían pacientes que ya habían tenido mala respuesta a por lo menos 1 o 2 regímenes de drogas,

Figura 2 Probabilidad acumulada de alcanzar la libertad de crisis en relación al tiempo desde el inicio del tratamiento y número de regímenes de droga antiépiléptica usados



(A) Todos los pacientes ($n = 1.098$; 700 probaron 1, 230 probaron 2, 100 probaron 3, 36 probaron 4, y 32 probaron 5 o más regímenes); (B) pacientes con epilepsias idiopáticas ($n = 251$; 220 probaron 1-2, 31 probaron 3 o más regímenes); y (C) pacientes con epilepsias sintomáticas o criptogénicas (no idiopáticas) ($n = 847$; 710 probaron 1-2, 137 probaron 3 o más regímenes).

y requerían la intervención de un especialista. Por lo tanto, los tamaños de las muestras tendían a ser pequeños. El Estudio Nacional Británico de Práctica General en Epilepsia (NGPSE), que reclutó más de 500 pacientes de la comunidad con reciente diagnóstico (en su mayoría adultos), publicó por última vez sus resultados en los años 90', antes de que muchas de las nuevas DAEs aparecieran en el mercado, y no analizó las tasas de recaída o respuestas secuenciales.⁸ El enfoque de incluir pacientes de reciente diagnóstico y cohortes crónicas tiene a la vez fortalezas y debilidades. El primero es más representativo de la población general de pacientes, pero el reclutamiento de una muestra lo suficientemente grande en general requiere de una participación multicéntrica (en el caso de NGPSE 275 centros de práctica de atención primaria), con los desafíos asociados de control de calidad o la larga duración del reclutamiento. La segunda cohorte puede ser juntada relativamente rápido de centros especializados. Sin embargo, los hallazgos son muy relevantes para aquellos pacientes en los cuales su epilepsia ya ha demostrado tener mal pronóstico y en quienes no se puede garantizar una historia de respuesta a drogas previa al reclutamiento. Por lo tanto, estos enfoques deberían ser considerados diferentes pero complementarios. Sus hallazgos son valiosos en la síntesis de una mejor comprensión de cómo las diferentes epilepsias responden a los diferentes esquemas de DAE.

El presente estudio, con un mayor número de pacientes apoya los resultados previos^{9,10} y extiende el análisis de evolución y patrones en relación al tratamiento. Observamos 4 patrones de evolución distintos en pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico. Se observó un aparente curso constante en el 62% de los pacientes, quienes o alcanzaban y mantenían la libertad de crisis de forma temprana luego de iniciado el tratamiento (patrón de evolución A, 37%), o tenían crisis persistentes a pesar de repetidas pruebas con diferentes medicamentos utilizados solos o combinados (patrón de evolución D, 25%). El pronóstico en el otro 38% de los pacientes fue menos predecible, aunque un 22% parecieron alcanzar la remisión luego de un retraso que varió entre los 6 meses y los 18 años (patrón de evolución B). El otro 16% tuvo un curso con remisiones y recaídas (patrón de evolución C), fluctuando entre períodos libres de crisis y recurrencias. Reconocer a estos últimos 2 grupos de pacientes es importante porque sugiere que la respuesta a las drogas puede ser un proceso dinámico.

Nuestra observación de un curso con remisiones y recaídas en aproximadamente 1 de cada 6 pacientes se corresponde bien con los datos de estudios de cohortes crónicas, en los cuales se podía alcanzar la libertad de crisis aún luego del fracaso de 2 o más drogas en una tasa de aproximadamente 3%-5% por año, a pesar de una recaída posterior de la epilepsia en los primeros 5 años en hasta el 80% de estos pacientes.^{5,19,22} Las recaídas no estaban en general temporalmente relacionadas con cambios de medicación o desencadenantes ambientales, sugiriendo que otros factores desconocidos

entraban en juego luego de un período significativo libre de crisis. Esto tal vez no sea sorprendente, ya que las DAEs tratan los síntomas (crisis convulsivas) pero no la causa de la epilepsia.²³ En la presente cohorte, los patrones de evolución no estuvieron asociados con la clasificación de los síndromes epilépticos, y los grupos de pacientes tenían pocas diferencias en cuanto a la edad al inicio y la distribución de género. El análisis multivariado en otros estudios ha mostrado de forma consistente que la libertad de crisis y las recaídas no estaban asociadas con un rango de factores clínicos, tales como la edad, el género, el síndrome epiléptico, y la frecuencia de pre remisión de crisis, sino solamente podían ser predichas por el número de fracasos con los regímenes de drogas previos.^{5,21}

El declinamiento progresivo en la probabilidad de producirse la libertad de crisis con sucesivos regímenes de DAE fue claramente demostrado en este estudio, de forma más marcada del primer al tercer esquema de tratamiento. Estas diferencias no alcanzaron a ser estadísticamente significativas luego, probablemente debido al pequeño número de pacientes que probaron más de 3 regímenes. Este patrón de respuesta fue particularmente llamativo en pacientes con epilepsias localizadas, quienes, por lo tanto, deberían ser evaluados de forma temprana para cirugía resectiva.²⁴ Sin embargo, sí hallamos unos pocos pacientes (2%) que mostraron una respuesta duradera a su cuarto, quinto, sexto, o incluso séptimo régimen (pero no a más), tanto con monoterapia como con terapia combinada. Esta observación es consistente con la visión de que, al menos en el corto plazo, el pronóstico de pacientes que no responden a sus primeros regímenes de droga, no debe ser siempre visto de forma nihilista.²¹ Incluso si otras opciones de tratamiento, como la cirugía, no son apropiadas, otras modificaciones farmacológicas podrían llegar a producir una respuesta significativa y sostenida.²⁵

A pesar de ser la cohorte más grande estudiada en pacientes con reciente diagnóstico con una duración del seguimiento de hasta 26 años, el presente análisis ha sacado a la luz uno de los mayores desafíos en el estudio de la evolución de las convulsiones en epilepsia. Cohortes de este tamaño todavía tienen un poder estadístico limitado para identificar factores de predicción para varios patrones de evolución. Otro desafío es la clasificación de las diferentes evoluciones, que fueron dicotomizadas en el presente estudio en libertad absoluta de crisis o no, a pesar de que se puede argumentar que la frecuencia de crisis debería ser analizada como una característica continua. Más aún, pueden elegirse diferentes puntos de corte de acuerdo al objetivo del análisis (ej., selección de pacientes para cirugía de epilepsia, diseño de un estudio epidemiológico). Nosotros elegimos nuestra definición de libertad de crisis (≥ 12 meses) previo a la publicación del consenso de la ILAE que requiere la ausencia de crisis por 12 meses o por 3 veces el intervalo intercrisis más largo previo al tratamiento.²⁶ Usar esta última definición sería más riguroso para pacientes con crisis infrecuentes, pero la aplicación de la nuestra ha facilitado la comparación

con reportes previos. Además, considerar 1 año como la duración mínima para libertad de crisis ha sido consistentemente asociada con una mejora significativa en la calidad de vida.²⁶

Hay evidencia limitada que avale una mejora en la evolución de las epilepsias comunes del adulto en los últimos 20 años, a pesar de la introducción global de más de 12 nuevas DAEs.²⁷ En comparación con nuestro análisis inicial en los primeros 470 pacientes de esta cohorte expandida,²⁸ la tasa de libertad de crisis 10 años después ha aumentado de 64% a 68%. Una interpretación de esta observación podría ser que estos pacientes han sido seguidos por más tiempo, dándoles más tiempo para alcanzar la libertad de crisis. Esta diferencia también podría ser explicada por un incremento en la terapia combinada exitosa (usualmente sólo 2 drogas), aumentando de 3% a 6% en la última década, lo que implica efecto positivo, aunque limitado, de la introducción de un espectro de nuevos agentes como droga adyuvante.

Este análisis muestra que hay patrones de evolución identificables en los pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico, y que la resistencia al tratamiento puede ser definida sucesivamente luego del fracaso de 2 drogas. Sin embargo, la esperanza de un buen pronóstico no debe perderse incluso luego de más pruebas terapéuticas. Se necesitarán estudios cooperativos más grandes para entender mejor los factores de riesgo para la evolución y la neurobiología detrás de las farmacoresistencias, así este modesto pero esperanzador panorama puede mejorar.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

M.J.B. es Director de la Unidad de Epilepsia donde los datos fueron recolectados y el proyecto fue concebido. S.J.E.B. y G.A.B. analizaron y manejaron los datos bajo la supervisión de J.D.N. y M.J.B. M.J.B. y P.K. coordinaron el plan de análisis de datos e interpretaron y bosquejaron el artículo. Todos los autores contribuyeron a la revisión para el contenido intelectual importante y aprobaron la versión final.

DECLARACIÓN DE INTERESES

Lo autores no tiene nada relevante que declarar en relación a este manuscrito. Ir a Neurology.org para las declaraciones completas

BIBLIOGRAFÍA

1. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011;77:1005–1012.
2. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62:382–389.
3. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62:375–381.
4. Choi H, Heiman G, Pandis D, et al. Seizure remission and relapse in adults with intractable epilepsy: a cohort study. *Epilepsia* 2008;49:1440–1445.
5. Schiller Y. Seizure relapse and development of drug resistance following long-term remission. *Arch Neurol* 2009;66:1233–1239.

6. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective long-term population-based study. *Brain* 2006;129:617–624.
7. Berg AT, Levy SR, Testa FM, D'Souza R. Remission of epilepsy after failures in children: a prospective study. *Ann Neurol* 2009;65:510–519.
8. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Shorvon SD. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet* 1995;346:140–144.
9. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314–319.
10. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006;13:277–282.
11. Stephen LJ, Brodie MJ. Selection of antiepileptic drugs in adults. *Neurol Clin* 2009;27:967–992.
12. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epilepsy seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–472.
13. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002;58(suppl 5):S2–S8.
14. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, et al. Antiepileptic drugs: best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the Subcommission on Therapeutic Drug Monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008;49:1239–1276.
15. French JA, Pedley TA. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med* 2008;359:166–176.
16. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs* 2006;66:1817–1829.
17. Commission on classification and terminology of the ILAE: proposal for revised clinical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489–501.
18. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–399.
19. Klein JP, Moeschberger ML. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data*, 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 2003.
20. Gray RJ. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988;16:1141–1154.
21. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia* 2011;52:619–626.
22. Choi H, Heiman GA, Clary HM, Etienne M, Resor SR, Hauser WA. Seizure remission in adults with long-standing intractable epilepsy: an extended follow-up. *Epilepsy Res* 2011;93:115–119.
23. Dichter MA. Emerging concepts in the pathogenesis of epilepsy and epileptogenesis. *Arch Neurol* 2009;66:443–447.
24. Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:741–751.
25. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008;70:54–65.
26. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;50:1069–1077.
27. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 2011;52:657–678.
28. Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol* 2010;9:27–29.