

12 Pronóstico de la Epilepsia en Adultos®

INTRODUCCION

Introducción

Por lo menos cinco millones de personas en Latinoamérica tienen epilepsia, lo cual sumado al hecho de que este trastorno afecta también a la familia de quién la padece, y al estigma y prejuicios impuestos por la sociedad, hace que esta enfermedad se constituya en un grave problema médico y social. Inmediatamente después de confirmado el diagnóstico de epilepsia, el paciente y su familia plantean al médico una serie de preguntas y dudas relacionadas con el pronóstico: es curable el padecimiento?, hay riesgo de muerte?, qué posibilidad existe de recurrencia de las crisis epilépticas?, qué factores influyen en el control o agravamiento de las crisis?, qué factores afectan la calidad de vida del paciente?, qué tiempo debe administrarse la medicación?, etc. Algunas de estas preguntas no tienen respuestas definitivas que nos permitan hacer generalizaciones, sino más bien, el manejo en muchos casos debe ser individualizado. Sin embargo, actualmente existen parámetros que nos ayudan, en términos generales, a identificar ciertos factores predictores del pronóstico de la epilepsia, que estamos en la obligación de interpretarlos adecuadamente a fin de dar a conocer al paciente y su familia, para decidir conjuntamente el manejo integral de la problemática de la epilepsia en su entorno biopsicosocial.

En la actualidad es generalmente aceptado que el pronóstico de la epilepsia en términos generales es excelente, respecto al control de las crisis, su remisión y la suspensión de la medicación, excepto en algunos síndromes epilépticos en niños (4). Aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia entran en

remisión de sus crisis (10). Este conocimiento ha cambiado radicalmente la actitud del médico respecto a su paciente; ahora podemos asumir una actitud más realista y optimista, contrariamente a la opinión tradicional de que las personas con epilepsia, en su mayoría, supuestamente debían administrarse medicación de por vida, o en el mejor de los casos por muchos años, lo cual se constituía en un estigma introducido por el propio médico. Este antiguo concepto se debió al hecho de que los autores basaban sus observaciones en pacientes hospitalizados, con formas crónicas y severas de epilepsia (16).

Definiciones

A fin de aplicar apropiadamente los conocimientos logrados por las investigaciones realizadas en las dos últimas décadas con relación al pronóstico de la epilepsia, es preciso tener presente las definiciones propuestas por la Liga Internacional Contra la Epilepsia [ILAE (7)]. El primer paso en la categorización de las crisis debería basarse en la presencia o ausencia de una supuesta lesión aguda precipitante, lo cual permitirá distinguir entre crisis epilépticas provocadas o no provocadas. Las crisis provocadas o sintomáticas agudas, consisten en una o más crisis que ocurren en asociación temporal con una enfermedad aguda sistémica, metabólica o tóxica o en asociación con una afección aguda del sistema nervioso central (infección, enfermedad cerebrovascular (ECV), trauma de cráneo), y abstinencia o intoxicación alcohólica aguda. Tales crisis son a menudo eventos epilépticos aislados asociados con patologías agudas, pero pueden también ser crisis recurrentes o status epiléptico cuando la condición aguda es recurrente, por ejemplo, en las crisis por abstinencia de alcohol.

Las crisis no provocadas únicas, o recurrentes (en este caso, epilepsia), son aquellas que no tienen un factor precipitante inmediato y pueden pertenecer a dos posibles categorías: crisis o epilepsias sintomáticas y crisis o epilepsias de causa desconocida. Las crisis no provocadas sintomáticas remotas son aquellas que pueden ocurrir en relación con un antecedente patológico previo bien demostrado (ECV, tumores, infecciones, trauma del SNC, etc.), el cual aumenta sustancialmente el riesgo de presentación de crisis epilépticas. Las crisis no provocadas de etiología desconocida son en las que no se puede detectar una etiología clara como antecedente (idiopáticas y criptogénicas). La aparición de una primera crisis epiléptica, o varias crisis en el lapso de las primeras 24 horas, no se considera epilepsia. El diagnóstico de epilepsia se establece en el caso de haber dos o más crisis, cuya segunda crisis suceda en un intervalo de tiempo mayor a 24 horas luego del primer evento. Mientras todas las personas con epilepsia tienen crisis epilépticas, no todas aquellas con crisis tiene epilepsia (10). Una de las razones para establecer esta diferencia es que, al parecer, el pronóstico con relación a la probabilidad de recurrencia de posteriores crisis epilépticas es diferente entre los pacientes que presentan crisis única y aquellos que tienen crisis recurrentes o epilepsia.

Riesgo de recurrencia después de una primera crisis no provocada

De acuerdo a la literatura de países desarrollados, después de una crisis epiléptica inicial, ésta recurre entre el 16% al 61% de pacientes dependiendo de la etiología, el tipo de crisis y las características electroencefalográficas (1,6,11,12). Esta amplia variación de la predicción del riesgo de recurrencia de crisis depende de la metodología aplicada. Estudios prospectivos de seguimiento de pacientes identificados a partir del primer día de la crisis, reportan que aproximadamente el 25% de pacientes tendrán una segunda crisis dentro de los siguientes dos años (11), lo cual es considerablemente más bajo que lo reportado por estudios retrospectivos. Sin embargo, es importante tener presente que existe una notable heterogeneidad clínica en los estudios poblacionales, y que en un mismo estudio, el riesgo de recurrencia varía desde menos del 15% en aquellos pacientes en los que no se ha identificado un factor de riesgo, hasta el 100% en aquellos en los que existe una combinación de factores de riesgo (10).

Un estudio multicéntrico prospectivo de cohorte, con un seguimiento de 3 años (Enero/1997 - Enero/2000), se realizó en 5 hospitales generales del Ecuador (2), en el que se seleccionaron 312 pacientes con epilepsia de diagnóstico reciente (crisis no provocadas recurrentes). El promedio de seguimiento fue de 14 meses (± 11.6); 43% de pacientes presentaron recurrencia de crisis durante el período de seguimiento. La recurrencia estimada mediante análisis actuarial de Kaplan-Meier fue de 30% a los 12 meses, 51% a los 24 meses y 79% a los 45 meses (figura 10.1). El riesgo de recurrencia en pacientes con crisis sintomáticas (52%) fue mayor que en los de crisis idiopáticas (38%) ($p < 0.05$). De igual forma, los pacientes con tomografía cerebral (TC) normal tuvieron una recurrencia menor (35%) que aquellos con TC anormal (51%) ($p < 0.05$) (figura 10.3). No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de recurrencia según el sexo, edad, EEG y tipo de crisis. En este estudio se concluye que el riesgo de recurrencia de crisis epilépticas en personas con epilepsia en países subdesarrollados es similar al reportado en países industrializados.

Predictores de la Recurrencia

Respecto a los factores de riesgo o predictores de la recurrencia de crisis, que podrían incrementar la probabilidad de recurrencia, se han mencionado la presencia de lesión cerebral demostrable (etiología sintomática), el tipo de crisis, electroencefalograma anormal, historia familiar de epilepsia (primer grado de consanguinidad), antecedentes de crisis agudas previas incluyendo las crisis febriles, la ocurrencia de status epilepticus y la presencia de parálisis de Todd postictal (8,9,11,14).

Etiología

Uno de los factores que determinan el pronóstico de la epilepsia es la etiología (6,11,12,16), por lo que es importante en primer lugar ubicarnos en este contexto. Los estudios realizados en Latinoamérica sobre etiología de la epilepsia son escasos y poco comparables entre sí, puesto que no se dispone de definiciones precisas. No se diferencia, por ejemplo, entre crisis sintomáticas agudas y crisis no provocadas, o entre crisis epilépticas y epilepsia (crisis recurrentes). En el estudio realizado en el Ecuador (2), se pudo observar que el 63,5% de casos tuvo etiología idiopática/criptogénica, mientras que en el 36.5% la causa fue sintomática (figura 4.2). Entre las principales causas sintomáticas se reportaron los trastornos perinatales (9%) y la neurocisticercosis (8%), seguido de trauma cráneo-encefálico, enfermedades cerebro-vasculares e infecciones del sistema nervioso central (4% para cada una de ellas). Dicho sea de paso, es importante precisar que estas cifras distan mucho de algunas publicaciones de otros países latinoamericanos que afirman que el 50% de casos de epilepsia se debe a neurocisticercosis, lo cual posiblemente se debe a problemas metodológicos, tales como el tipo de muestra, diferentes criterios de diagnóstico, etc.

En este estudio, los predictores del pronóstico con significancia estadística, como se mencionó líneas arriba fueron los casos con etiología sintomática (52%) y aquellos con tomografía cerebral anormal (51%) (Fig. 10.3).

El trauma de cráneo es una de las importantes causas de

epilepsia sintomática. El riesgo de recurrencia después de una primera crisis debida a trauma de cráneo depende de la severidad del trauma. En trauma de cráneo leve (amnesia o pérdida de la conciencia menor a 30 minutos) el riesgo es menos del 2%. En trauma de cráneo moderado (fractura de cráneo no deprimida, amnesia o pérdida de la conciencia de 30 minutos a 24 horas), el riesgo es del 2 al 5%. El riesgo se incrementa al 12-15% en trauma de cráneo severo (pérdida de la conciencia por más de 24 horas, contusión cerebral y fractura de cráneo con desgarro de meninges).

Pronóstico en pacientes con Neurocisticercosis

Debido a la frecuencia de crisis epilépticas secundarias a neurocisticercosis en muchos países latinoamericanos, es importante dar especial énfasis a esta etiología. Varios autores han planteado que la mayoría de pacientes con crisis epilépticas debido a NC tienen un buen pronóstico (15). En un reciente estudio prospectivo de cohorte realizado en el Ecuador (3), en pacientes con primera crisis epiléptica debida a NC, se analiza el riesgo de recurrencia de crisis mediante análisis actuarial. El riesgo de recurrencia durante todo el período de seguimiento (4 años) fue del 38%. El riesgo acumulativo fue de 18% a los 6 meses, el 28% a los 12 meses, el 33% a los 24 meses y el 48% a los 48 meses. En este estudio, se analizó también la estimación del riesgo de recurrencia de crisis en los pacientes que recibieron tratamiento antiparasitario con albendazol en comparación con aquellos que no lo recibieron, aunque ambos grupos recibieron fármacos antiepilépticos (FAE) No hubo diferencias estadísticamente significativas en las curvas de Kaplan-Meier entre los dos grupos de comparación. Este estudio concluye que el riesgo de recurrencia de crisis epilépticas entre los pacientes con primera crisis aguda provocada, debida a NC, es similar a las cifras reportadas por la literatura internacional. Por otra parte, contrariamente a publicaciones previas, el tratamiento antihelmíntico no modifica el riesgo de recurrencia de crisis. Estos resultados apoyan el criterio de que los pacientes con crisis sintomáticas agudas, deberían ser tratados únicamente mientras dure la condición aguda (alrededor de 3 a 6 meses). Una vez que las lesiones se hayan resuelto en la tomografía cerebral (TC) o RMN y el EEG sea normal, la medicación podría ser suspendida. En caso de haber recurrencia de crisis, el tratamiento con las FAE debería ser reinstalado por el lapso de 6 a 12 meses.

Pronóstico en pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia

El pronóstico en pacientes que han sido recientemente diagnosticados de epilepsia, se evalúa en términos de remisión o desaparición de crisis. En algunos estudios prospectivos realizados en medio hospitalario se reporta que el efecto del tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) determina una remisión del 65% al 80% durante el primer año de seguimiento (10). El tipo de crisis es un importante predictor de la respuesta al tratamiento. Las crisis parciales puras tienen un pronóstico menos favorable que las crisis generalizadas.

En un estudio multicéntrico (13), las crisis parciales complejas fueron controladas solamente en el 16-43% de los pacientes al año de tratamiento; mientras que las crisis secundariamente generalizadas fueron controladas en el 48-53% de pacientes. Otros estudios han reportado resultados menos favorables en pacientes con múltiples tipos de crisis asociadas a déficits neurológicos y trastornos psiquiátricos.

Se han realizado dos estudios comunitarios retrospectivos dirigidos a investigar la remisión de la epilepsia en pacientes sujetos a tratamiento. En Rochester, Minnesota, se estudió a todos los pacientes de la Clínica Mayo mediante el sistema de red de archivos para evaluar la remisión, definida como un período mínimo de 5 años libres de crisis. Doce meses después del diagnóstico, el 42% de los pacientes entraron en período de remisión; 10 años después del diagnóstico el 65% de pacientes lograron la remisión; y 15 años después, el 76% habían conseguido remisión de sus crisis. En otro estudio realizado en el Reino Unido (6), de 792 pacientes, el 71% logró remisión completa de las crisis dentro de los 9 años de iniciadas las mismas. En este estudio, la edad, el tipo de crisis y la causa subyacente no tuvieron mayor efecto en la probabilidad de lograr remisión de las crisis; aunque las crisis agudas y las epilepsias sintomáticas remotas tuvieron mayor probabilidad de muerte prematura. En términos generales, aproximadamente entre el 15% al 20% de pacientes con epilepsia no tendrán remisión de sus crisis y su epilepsia será crónica (19).

Tratamiento de la primera crisis epiléptica

A la luz de los conocimientos actuales, no todo paciente que presenta una primera crisis debe recibir FAE. La decisión de administrar medicación en estos pacientes debería estar supeditada a aquellos que tengan crisis epiléptica única no provocada, asociada a una etiología demostrada y un registro electroencefalográfico anormal; sin embargo, en la práctica clínica y de acuerdo a las publicaciones, el porcentaje de pacientes con crisis única no provocada que reciben tratamiento varía del 5% al 80% (6,11,16). Esta amplia variación puede deberse a las diferencias socioeconómicas y culturales de cada país.

En muchas ocasiones, la actitud de los pacientes y de los médicos frente a la presencia de una primera crisis, influye en la decisión final de administrar o no el tratamiento. Por un lado, el médico generalmente trata de asegurarse que no se repita una crisis en su paciente, y que esto sea motivo para que no regrese más a su consulta, por lo que usualmente toma la decisión de administrar FAE. Por otra parte, un paciente con crisis epiléptica única no provocada, especialmente en países subdesarrollados, no acude a la consulta médica, sino hasta después de que se haya repetido dos o más crisis. Incluso en países desarrollados, cerca del 75% de pacientes atendidos por crisis han tenido ya una crisis previa (16). En general, la presencia de una crisis desencadena consecuencias sociales muy negativas para el paciente y la familia. En la mayor parte de lugares del mundo, y no solamente en países subdesarrollados, una crisis genera sentimientos de vergüenza y desconfianza; el estigma de la epilepsia puede ocasionar que el paciente abandone su trabajo, que la familia lo aísle, o lo que es peor, que la sociedad lo rechace. Por otro lado, una crisis podría causar en

un paciente daño físico y pérdida de seguridad.

En suma, en pacientes con crisis única provocada o sintomática aguda, el tratamiento debe ser dirigido principalmente a la causa subyacente y las crisis deben ser tratadas con FAE mientras dure la fase aguda de la respectiva patología. En los casos de crisis no provocadas, éstas deben ser tratadas con FAE en aquellos casos que tengan un EEG anormal y se haya demostrado una etiología con la ayuda de los exámenes complementarios de imagen (1). En los restantes casos, el médico debe informar y asesorar al paciente y su familia sobre la posibilidad de efectos colaterales de los FAE y los aspectos arriba detallados, y de esta manera, conjuntamente, balancear los riesgos y beneficios que implica la decisión de iniciar el tratamiento con FAE, en cada paciente individualmente considerado.

Efecto del tratamiento con fármacos antiepilépticos

Pocos estudios han evaluado el efecto de los FAE en el riesgo de recurrencia de crisis. En uno de estos estudios (8), 397 pacientes con primera crisis generalizada tónico-clónica fueron aleatorizados en un grupo con tratamiento con FAE y otro sin tratamiento; a los cuatro meses, el grupo tratado tuvo una tasa de recurrencia del 26% comparada con el 51% del grupo no tratado. El riesgo de recurrencia en el grupo no tratado fue estimado en 2.5 veces más que el grupo tratado. En otro estudio descriptivo no aleatorizado (9) 86 pacientes recibieron tratamiento después de una primera crisis, la recurrencia fue del 50% a los 12 meses y de 57% a los 36 meses, en comparación con los correspondientes porcentajes del 67% y 78% para el grupo sin tratamiento. Los pacientes no fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento en este estudio, y es probable que el tratamiento fue iniciado en pacientes en los que se percibió un riesgo mayor de recaída. Es aún desconocido si el tratamiento temprano mejora el pronóstico de la epilepsia a largo plazo. En un estudio reciente (14), multicéntrico, aleatorizado, pacientes con una primera convulsión tónico-clónica fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento inmediato o únicamente después de una nueva convulsión; 52 (24%) de los 215 pacientes asignados al grupo de tratamiento inmediato y 85 (42%) de los 204

pacientes asignados al tratamiento retardado presentaron nueva crisis durante el tratamiento. Los autores concluyeron que los FAE en pacientes que tienen una primera crisis tónico-clónica reducen el riesgo de recaída; sin embargo, el 50% de los individuos no tratados nunca presentarían una segunda convulsión.

Cuándo suspender el tratamiento

En la gran mayoría de pacientes tratados con FAE se logra un control completo de las crisis (1,10,16). En virtud del riesgo de los efectos colaterales de estos fármacos, lo ideal es considerar la suspensión de la medicación después de que el paciente ha entrado en un período aceptable de remisión; sin embargo, la suspensión de la medicación conlleva el riesgo de una nueva recaída. La probabilidad de recaída varía entre 11% al 41% de acuerdo a la información disponible (10,16). La mayoría de estudios reportan que los niños tienden a presentar los porcentajes menores de este rango, en tanto que los adultos se encuentran en los porcentajes mayores de dicho rango. Un meta-análisis sobre la recurrencia o recaída de crisis luego de la suspensión de la medicación (1), reporta un riesgo relativo de recurrencia de crisis de 0.25 (IC 95%, 0.21-0.30) al año después de la suspensión del tratamiento, y de 0.29 (0.21-0.30) a los dos años. Los casos de crisis sintomáticas remotas tuvieron mayor probabilidad de recaída en comparación con las crisis idiopáticas (riesgo relativo de 1.55; IC 95%, 1.21-1.98); de igual forma, un registro de EEG anormal estaba asociado con un riesgo relativo de 1.45 (1.18-1.79).

Mortalidad

No se han realizado anteriormente estudios de mortalidad de la epilepsia en países latinoamericanos, debido entre otros factores, a la dificultad de obtener información confiable de los certificados médicos de defunción y al hecho de que muy excepcionalmente se realizan autopsias en nuestros hospitales, lo cual es también un problema similar en el resto de países del mundo. Al parecer, el método más apropiado para investigar la mortalidad en nuestros países

es mediante estudios multicéntricos prospectivos de cohorte, que si bien tienen el inconveniente de ser una muestra muy seleccionada y con poder estadístico probablemente insuficiente, sin embargo, tienen la ventaja de que la selección de casos y los criterios de diagnóstico estarían bien documentados y serían confiables.

De acuerdo a información de estudios realizados en países desarrollados (10,16), la mortalidad asociada con epilepsia es dos a tres veces mayor que la de la población en general. También se ha postulado que los individuos con epilepsia tienen mayor riesgo de fallecer por “muerte súbita”, no relacionada con las crisis per se, ni debida a muerte accidental por ahogamiento, asfixia, etc. En seminarios organizados por la ILAE se ha propuesto criterios de definición de “muerte súbita, no explicada, en paciente con epilepsia” (en inglés, se conoce con las siglas SUDEP: sudden unexpected and unexplained death in individuals with epilepsy), de acuerdo a niveles de certeza, en diagnóstico definitivo, probable y posible (5).

En el Centro de Epilepsias de la Ciudad de Cuenca, Ecuador se llevó a cabo un estudio para investigar la mortalidad de la epilepsia (5), en el que se realizó un seguimiento de 3 años de duración en 412 pacientes (1236 paciente-años de exposición) con diagnóstico de epilepsia. Ocho pacientes fallecieron durante el período de seguimiento, de los cuales en 5 se estableció el diagnóstico de muerte súbita (SUDEP), 2 murieron accidentalmente y una persona por recurrencia de infarto cerebral. La razón estandarizada de mortalidad (REM) fue calculada dividiendo el número de muertes observadas en la cohorte de individuos con epilepsia, para el número de muertes esperadas, tomando como referencia la mortalidad general de la población del Ecuador en el año 1996. De esta manera, la REM por muerte súbita fue de 3.9 y la REM por todas las causas de muerte fue de 6.2, que son cifras superiores a las reportadas en países desarrollados (por ejemplo 1.3 en Rochester, USA). Estas cifras altas de mortalidad podrían determinar que la prevalencia de epilepsia en países latinoamericanos sea aparentemente baja, similar a la de los países desarrollados. Sin embargo, estos resultados deberán ser confirmados mediante estudios posteriores con una muestra poblacional más representativa.

Referencias

1. Berg AT, Shinar S. The risk of seizures recurrence following a first unprovoked seizure: A quantitative review. *Neurology* 1991;41:965-972.
2. Carpio A, Hauser WA, Lisanti N, Aguirre R, Roman M, Placencia M, Barrionuevo C. Prognosis of epilepsy in Ecuador: A preliminary report. *Epilepsia* 1999;40 (Suppl 2):110
3. Carpio A, Hauser WA. Prognosis of first seizure in patients with neurocysticercosis. *Epilepsia* 1999;40 (Suppl 2):271.
4. Carpio A. Pronóstico de la epilepsia en niños. *Neuroadvances*. P.L.A. Export Editores Ltda. The McGraw-Hill Companies. 2000
5. Carpio A. Mortality of epilepsy in Ecuador. Workshop of Mortality of Epilepsy. International League Against Epilepsy. Commission on the Burden of Epilepsy. Brussels, May 19-20, 2000.

6. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: A review and further analysis of the first nine years of British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997;38:47-55.
7. Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-6.
8. First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology*. 1993;43:478-483.
9. Hart YM, Sander JWAS, Johnson AL, Shorvon SD for the NGPSE. National general practice study of epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336:1271-1274.
10. Hauser WA, Hesdorffer DH. *Epilepsy: frequency, causes and consequences*. New York: Demos Press; 1990.
11. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VF. Seizure recurrence after an first unprovoked seizures: an extended follow-up. *Neurology* 1990;40:1163-1170.
12. Hopkins A, Garman A, Clarke C. The first seizure in adult life. Value of clinical features, electroencephalography, and computerized tomographic scanning in prediction of seizures recurrence. *Lancet* 1988;1:721-26.
13. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985;13:145-151.
14. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F, & the First Seizure Trial Group Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997;49:991-998.
15. Pal DK, Carpio A, Sander JWAS. Neurocysticercosis and Epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2000;68:137-143.
16. Sander JW, Sillanpää M. Natural history and prognosis. In: Engel J, Pedley TA. eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:69-86.