

Pronóstico de la epilepsia

Pedro Ortiz, Jerónimo Sancho
Hospital General Universitario. Valencia

Introducción

Hablamos de pronóstico en epilepsia como la probabilidad de quedar libre de crisis después de iniciar el tratamiento o tras la retirada del mismo.

En el ámbito poblacional, el pronóstico global de la epilepsia es un dato de gran importancia para comprender los mecanismos neurobiológicos de la enfermedad que influyen en el pronóstico individual. El pronóstico global es la base para la evaluación de las estrategias de tratamiento y para la administración de recursos sanitarios.

Individualmente, sin embargo, el pronóstico de la epilepsia que presenta un paciente determinado está directamente relacionado con la clasificación sindrómica y etiológica de su enfermedad¹.

Desde el punto de vista histórico, hasta hace muy poco tiempo el pronóstico global de la epilepsia se ha considerado con gran pesimismo. Hipócrates creía que “las crisis que comienzan en la edad adulta duran hasta la muerte”. Gowers afirmaba en 1881 que “el cese espontáneo de las crisis es un evento tan raro que no es previsible en un caso concreto”. Esta idea persistió incluso después de la aparición del fenobarbital, en 1912. Rodin afirmaba todavía en 1968 que únicamente un 30% de los pacientes con

epilepsia lograban permanecer dos años seguidos sin crisis. Pero recientemente los resultados de los estudios modernos de tipo prospectivo, basados en población comunitaria, comienzan a mostrar que más del 60% de los epilépticos de diagnóstico reciente serán controlados mediante tratamiento¹, llegando al 70%² y hasta el 86%³ según las series^{4,5}.

Consideraciones terminológicas y metodología

- Remisión: periodo de tiempo ininterrumpidamente libre de crisis. Se define basándose en uno, dos o cinco años.
- Remisión terminal: periodo libre de crisis, sin tratamiento, que dura cinco años o más.
- Epilepsia crónica: epilepsia que sigue activa cinco años después de su comienzo.
- Epilepsia de reciente diagnóstico: cuando un paciente ha tenido dos o más crisis epilépticas no provocadas se realiza un diagnóstico de trabajo de epilepsia y se suele iniciar un tratamiento con antiepilepticos.
- Epilepsia refractaria al tratamiento⁶: las diversas definiciones de epilepsia refractaria al tratamiento combinan varios factores:
 - Fracaso de dos antiepilepticos adecuados.
 - Una media de una crisis por mes durante más de 18 meses.

- Menos de tres meses sin crisis dentro de un periodo de 18 meses.
- La epilepsia es una enfermedad de diagnóstico difícil y que puede retrasarse en el tiempo dependiendo de la evolución. En el 21% de los pacientes de un estudio comunitario el diagnóstico aún no estaba definido seis meses después de haber sido incluidos⁷. La inclusión de pacientes realmente no epilépticos puede aumentar indebidamente la proporción de pacientes crónicos.
- Estudios comunitarios y estudios hospitalarios: Ambos tipos de estudios tienen sus propios sesgos. Los estudios comunitarios, llevados a cabo en centros no especializados, pueden incluir casos erróneos. Por su parte, los estudios hospitalarios suelen ser poco representativos de la población epiléptica general^{8,9}.

Pronóstico general de la epilepsia

El pronóstico global de la epilepsia es favorable en la mayoría de los pacientes¹⁰. Varias evidencias permiten alcanzar esta conclusión.

En primer lugar, diversos estudios llevados a cabo en países no desarrollados, donde la población con epilepsia permanece en su mayor parte sin tratamiento, evidencian que los índices de prevalencia vienen a ser notoriamente similares a los de los países industrializados: del 4 al 10 por 1.000 en ambos países. Sin embargo, en la mayoría de los países pobres la incidencia de la epilepsia es mayor que en los países industrializados. En consecuencia, la explicación más probable de estos índices similares de prevalencia y diferentes de incidencia (teniendo en cuenta la mortalidad) es la remisión espontánea de la enfermedad⁹.

En segundo lugar, estudios recientes realizados en países industrializados muestran que sólo el 20-30%¹¹ de los pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico tienen un control inadecuado de las crisis¹². De ellos sólo un tercio sufren más de una crisis por mes y de este tercio, dos tercios todavía pueden lograr un mejor control con un cambio de medicación¹³.

Pronóstico de recurrencia tras una primera crisis

Desde 1984 los estudios han mostrado de forma uniforme un buen pronóstico y una remisión duradera en la mayor parte de los pacientes. El riesgo

de recaída después de una primera crisis se ha estimado entre el 23% y el 71%¹⁴.

Tras una primera crisis no provocada la probabilidad de una recaída decrece con el tiempo. Alrededor del 50% de las recurrencias tienen lugar dentro de los seis meses después de la primera crisis y del 76% al 96% dentro de los dos años.

El mayor estudio poblacional, el Estudio Nacional Inglés de Epilepsia en la Práctica General (NPGSE), confirmó este buen pronóstico y estableció tres puntos importantes: primero, que la mayoría de las recaídas ocurrieron dentro de los primeros 12 meses; segundo, que quienes recayeron en los primeros 12 meses presentaron un pronóstico considerablemente peor que los que recayeron después; tercero, que la probabilidad de remisión, aunque es mayor en los primeros años, se produce también después, aunque en menor medida. Así, tras nueve años de seguimiento, el 86% de los pacientes epilépticos habían logrado una remisión de tres años y el 68% una remisión de cinco años¹⁵.

En los niños la recurrencia tras una crisis solitaria no provocada es del 50%. El pronóstico de la enfermedad en los niños que habían presentado una única recurrencia fue el mismo que en aquéllos que presentaron crisis múltiples, independientemente de si fueron tratados tras la primera crisis o no. Esto es un argumento a favor de postponer el tratamiento antiepiléptico al menos hasta que ocurra una segunda crisis. Después de un estatus epiléptico no provocado, la evolución no es peor que tras la presentación con una crisis corta. Por ello tampoco se hace necesario un tratamiento antiepiléptico tras un único estatus epiléptico no provocado. Una cuarta parte de los pacientes no presenta recurrencias y el pronóstico final de los niños no es diferente de la cohorte entera. Los hallazgos en la epilepsia de reciente diagnóstico indican que el tratamiento antiepiléptico puede ser omitido sin peligro o al menos postpuesto en el 15% de los niños, especialmente en aquéllos con tan sólo un pequeño número de crisis antes de la presentación, aquéllos con epilepsia parcial benigna y aquéllos con crisis esporádicas tónico-clónicas generalizadas. La intratabilidad real en niños con epilepsia de reciente diagnóstico se observa únicamente en el 5-15%¹⁶.

Factores de riesgo de recaída tras una primera crisis

- Tipo de crisis: en la mayoría de los estudios el tipo de crisis es un importante determinante de la pro-

babilidad de recaída. Estos estudios muestran que los pacientes con crisis parciales presentan más recaídas que aquéllos que sufren crisis generalizadas^{17,18}. Sin embargo, hay estudios que no han encontrado diferencias en el pronóstico de la epilepsia a partir del tipo de crisis¹⁹.

- **Etiología:** se acepta generalmente que la causa subyacente de las crisis es el determinante mayor del riesgo de recurrencia, pero esta proposición no ha sido comprobada para la mayoría de síndromes epilépticos. Las crisis asociadas a lesiones del sistema nervioso central contraídas en el periodo postnatal tienen mayor probabilidad de recurrencia que aquéllas cuya causa no puede determinarse. En el NPGSE²⁰, al analizar el riesgo de recaída durante los primeros 12 meses, se ha encontrado un porcentaje de recurrencia del 100% en aquellos casos de déficit neurológicos presentes en el nacimiento; el 75% para crisis sintomáticas remotas y el 40% para las crisis desencadenadas por un traumatismo agudo cerebral o en el contexto de un precipitante agudo. Las convulsiones sin causa determinada tienen un 69% de riesgo de recurrencia tras 12 meses.
- **Traumatismo craneal:** el traumatismo craneoencefálico es una causa importante de epilepsia sintomática parcial. El pronóstico de recurrencia va a depender de la gravedad del traumatismo y de la presencia de complicaciones tales como pérdida de consciencia, amnesia postraumática, hemorragia intracraneal, rotura dural o fractura de cráneo. Las crisis subsiguientes a traumatismos craneoencefálicos leves, que cursan con amnesia o pérdida de consciencia menor de 30 minutos sin fractura craneal, presentan un riesgo de recurrencia del 2%. Los traumatismos craneoencefálicos moderados, aquéllos que presentan fractura craneal no deprimida o con pérdida de consciencia o amnesia de 30 minutos a 24 horas, el riesgo de recurrencia se eleva del 2% al 5%. El riesgo de recurrencia en los traumatismos craneoencefálicos graves es del 12-15%. El mayor riesgo de recurrencia de crisis (50%) lo presentan las heridas causadas por proyectil u otras heridas penetrantes en el cráneo. La incidencia es mayor en el primer año, pero continúa aumentando levemente hasta nueve años después del traumatismo, especialmente en las heridas por proyectil y en las heridas graves. Las crisis que acaecen inmediatamente después del traumatismo o dentro de la primera semana no predicen el desarrollo de epilepsia crónica.
- **Infección intracraneal:** infecciones víricas, bacterianas o fúngicas que pueden causar crisis sinto-

máticas remotas. La meningitis postnatal, el absceso cerebral y la encefalitis triplican o quintuplican el riesgo de epilepsia, dependiendo de la gravedad de la infección, la extensión del daño y la edad a la que ocurre la infección.

- **Examen neurológico:** los pacientes que presentan hallazgos anormales en el examen neurológico tras la primera crisis parecen tener peor pronóstico.
- **Historia familiar:** la historia familiar de epilepsia parece incrementar el riesgo de recurrencia en las crisis idiopáticas y criptogénicas, según algunos estudios¹⁷, datos que otros no han confirmado¹⁹.
- **Electroencefalograma (EEG):** muchos estudios han demostrado que las anomalías en el EEG pueden ser un importante factor predictivo, especialmente en las crisis idiopáticas^{21,22}.
- **Otros factores de riesgo:** se ha descartado ya el valor predictivo del sexo, así como el de la duración de la primera crisis. Se han apuntado como factores predictores de recurrencia el momento de la primera crisis y el estado de sueño. En un estudio en adultos, las crisis que acontecían durante la noche, independiente del estado de vigilia o sueño del paciente, parecían tener mayor probabilidad de recurrencia que aquéllas que tenían lugar durante el día¹⁹. En un estudio sobre las primeras crisis en niños, las que acontecían durante el sueño tenían mayor posibilidad de recurrencia que las que tenían lugar cuando los pacientes estaban despiertos²³.

Tratamiento, riesgo de recurrencia y pronóstico a largo plazo de una primera crisis

Los trabajos publicados muestran claramente que el tratamiento de la primera crisis parece reducir el riesgo de recaída a corto plazo pero aparentemente no tiene efecto en la remisión a largo plazo¹⁵. Los ensayos más importantes de donde proceden estos datos son el FIRS²⁴ y el MESS. En el estudio MESS (*Multicentre study of Early epilepsy and Single Seizures*)^{10,25} se distribuyó aleatoriamente a 1.143 pacientes que habían experimentado una crisis aislada no provocada o un pequeño número de crisis en dos grupos: los que recibían un tratamiento inmediato y los que lo recibían retardado. Los sujetos asignados al grupo retardado no tomaron la medicación antiepiléptica hasta que entre el médico y el paciente acordaban que el tratamiento era inevitable. El tratamiento inmediato redujo el riesgo de la primera crisis, así como el tiempo necesario hasta alcanzar una remisión de dos años, pero a los cinco años el 76%

del grupo de tratamiento inmediato y el 77% del grupo de tratamiento retardado alcanzaban una remisión de dos años²¹.

Pronóstico de la epilepsia no tratada. Remisión espontánea

Los estudios de pronóstico de la epilepsia no tratada se han efectuado en países en vías de desarrollo. En todos ellos se da soporte a la hipótesis de que la remisión espontánea de la epilepsia no tratada es un evento común. Probablemente la posibilidad de remisión espontánea sea cercana al 50% hacia los diez años de iniciada la epilepsia.

Pronóstico de la epilepsia de reciente diagnóstico

En los países industrializados el tratamiento de la epilepsia se inicia generalmente en cuanto se lleva a cabo el diagnóstico, que se alcanza en cuanto ocurren dos crisis no provocadas. En efecto, tras una segunda crisis no provocada el riesgo de una tercera es del 73% y tras una tercera el riesgo de una cuarta es del 76%.

Cuando se realiza el diagnóstico de epilepsia la probabilidad de presentar una remisión de tres años es del 87% y de cinco años del 71%, considerando la cohorte completa de pacientes, que incluye tanto los pacientes con epilepsia posible como probable^{3,26}.

En otro estudio⁵, las proporciones acumuladas de remisión fueron del 68%, 64% y 58% a uno, tres y cinco años respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al momento de lograr un año de remisión tras el diagnóstico de epilepsia y la probabilidad subsiguiente durante el seguimiento de lograr una remisión de cinco años. Continuar con las crisis después de un año de haber comenzado el tratamiento fue un predictor estadísticamente significativo de no lograr nunca un año de remisión durante el seguimiento (crisis refractarias).

A continuación se revisan los principales predictores diagnósticos:

- Etiología: el principal factor predictor diagnóstico de la epilepsia es la etiología. La epilepsia idiopática presenta mejor índice de remisión

que la epilepsia sintomática o criptogénica (42% frente a 30% en un estudio de población de Rochester, Minnesota)¹¹. Dentro del grupo de las epilepsias sintomáticas, los pacientes con disfunciones neurológicas desde el nacimiento presentan el índice de remisión más bajo. Los pacientes con una anomalía cerebral probable o conocida tienen 1,5 veces más probabilidad de presentar epilepsia refractaria que los pacientes con epilepsia idiopática. Esto es un factor predictivo también en la epilepsia de comienzo infantil.

- Número de crisis: otro factor predictor fue el número de crisis que habían presentado los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Cuantas más crisis, peor pronóstico¹¹. Este factor no debe atribuirse a un efecto *kindling*²⁷, ya que en los estudios en los que se comienza el tratamiento tras la primera crisis no se obtiene mejor pronóstico²⁸. En el estudio inglés sobre epilepsia realizado por los médicos generales, el único factor independiente de la remisión en uno y en dos años fue el número de crisis experimentadas por el paciente en los seis meses siguientes a la primera crisis¹⁵.
- Respuesta al primer fármaco: también es un factor predictor la respuesta al primer fármaco empleado. Si el primer fármaco empleado se tiene que abandonar por efectos secundarios, la respuesta a un segundo fármaco es mejor que si se abandona por falta de respuesta²⁹.
- EEG: en los niños se ha publicado que la lentificación anormal del EEG es un factor pronóstico de intratabilidad³⁰, siendo un factor de buen pronóstico la ausencia de actividad epileptiforme generalizada³¹.

Pronóstico de los síndromes epilépticos

Los pacientes que presentan crisis epilépticas pueden ser incluidos en alguno de los siguientes grupos pronósticos.

- Pronóstico excelente: en este grupo los síndromes son autolimitados y benignos. Pueden comprender al 20-30% de todas las personas que desarrollan crisis epilépticas. Los pacientes presentan pocas crisis, normalmente no requieren tratamiento antiepiléptico y la remisión espontánea es la regla. Las epilepsias incluyen las crisis neonatales benignas, epilepsia parcial benigna (epilepsia rolándica³², epilepsia occipital

benigna, epilepsia frontal benigna), epilepsia mioclónica benigna de la infancia y algunas de las epilepsias con crisis precipitadas por modos específicos de activación (crisis sintomáticas agudas, crisis inducidas por fármacos, convulsiones febriles, etc.)³³.

- Buen pronóstico: las epilepsias de este grupo son usualmente benignas y efímeras y pueden comprender el 30-40% de todas las personas que desarrollan crisis epilépticas. Las crisis se controlan fácilmente con antiepilépticos (AE), aunque las remisiones espontáneas son posibles en algunos casos. Cuando se logra la remisión ésta es permanente y la dosis de AE puede ser reducida con éxito. En este grupo los AE pueden ser supresores, hasta que la particular predisposición de la enfermedad la resuelva espontáneamente. En este grupo se incluyen la epilepsia de ausencia de la infancia, la epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas del despertar, crisis febriles en niños no específicas, sin signos neurológicos y algunas de las epilepsias relacionadas con la localización (ambos tipos, criptogénica y sintomática)³³.
- Pronóstico incierto: en este grupo se encontrarían el 10-20% de las personas que presentan crisis epilépticas. Los pacientes logran una remisión con los AE pero tienden a recaer si el tratamiento se interrumpe. El tratamiento usualmente es de por vida. Aquí se incluyen la epilepsia mioclónica juvenil y el grupo de las epilepsias relacionadas con la localización (criptogénicas y sintomáticas). Algunos de estos pacientes son susceptibles de tratamiento quirúrgico³³.
- Mal pronóstico: en este grupo las crisis tienden a recurrir a pesar del tratamiento intensivo: aquí se encontrarían un 20% de las personas que presentan crisis epilépticas. Este grupo incluye las epilepsias asociadas a defectos neurológicos congénitos y defectos neurológicos progresivos. Los pacientes de este grupo tienden a presentar crisis a pesar del tratamiento con dosis altas de AE. Algunos son subsidiarios de tratamiento con nuevos AE o cirugía. Estas enfermedades incluyen crisis asociadas a déficit neurológicos presentes desde el nacimiento: esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber, malformaciones, parálisis cerebral, epilepsia parcial continua, epilepsia mioclónica progresiva, enfermedades neurológicas, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, otros síndromes en los que las crisis tónicas/atónicas son una característica prominente y algunas epilepsias criptogénicas relacionadas con la localización³³.

Pronóstico de la epilepsia tras la retirada del tratamiento

Los estudios poblacionales han mostrado que la probabilidad de alcanzar una remisión terminal es del 61%³⁴. Por ello, cuando el paciente lleva un tiempo sin crisis, intentar dejar el tratamiento es una opción válida. El periodo de tiempo sin crisis a partir del cual es seguro abandonar el tratamiento es una decisión muy controvertida. En el caso de los niños³⁵, hay evidencias desde el año 2001 de que los pacientes que llevan libres de crisis menos de dos años presentan mayor riesgo de recurrencia al abandonar la medicación que cuando se espera más de dos años. En particular, si tienen un EEG anormal y el tipo de crisis era parcial. Sin embargo, no se conoce el momento óptimo para interrumpir la medicación, puesto que el periodo de dos años ha sido elegido de forma arbitraria.

Cuando los pacientes llevan dos años sin crisis, la probabilidad global de recaída (niños y adultos), se continúe o no con el tratamiento, va desde el 12% hasta el 66%³⁶. La probabilidad de recaída es mayor en los primeros seis meses y tiende a ir disminuyendo gradualmente.

Desde el punto de vista opuesto, la probabilidad acumulada de permanecer libre de crisis, en niños, es del 66-96% al año de haber dejado el tratamiento y del 61-91% a los dos años. En los adultos fue del 39% al 74% y del 35% al 57%, respectivamente. La probabilidad global de recaída fue del 25% al año y del 29% a los dos años.

Los factores asociados con un riesgo de recaída mayor que el promedio incluyeron epilepsia de comienzo en la adolescencia, crisis parciales, la presencia de una enfermedad neurológica subyacente y hallazgos de EEG anormal en el momento de la retirada de los AE en los niños. Los factores asociados con un riesgo menor que el promedio fueron epilepsia de comienzo en la infancia, epilepsia generalizada idiopática y, en los niños, un EEG normal³⁷. Síndromes epilépticos seleccionados (por ejemplo epilepsia benigna con puntas centrotemporales³² y epilepsia mioclónica juvenil) pueden asociarse con un resultado significativamente diferente tras la retirada de los AE (tabla I).

En un estudio en el que se siguió a los pacientes durante 37 años (epilepsia de inicio en la infancia)³⁸ los autores identifican tres grupos de pacientes: primero los que entran en remisión precoz o tardía,

pero sin recurrencias, representan un 48% del total; un segundo grupo remitente-recurrente, un 19% pero que alcanza una remisión terminal; y un tercer grupo que pese a entrar en remisión presenta recurrencias sucesivas y no logra nunca la remisión completa es el grupo refractario y representa el 33%. En este grupo hay que ser especialmente cuidadoso al prescribir un cese de la medicación³⁹ (tabla I).

Tabla I. Factores predictores de recaída tras la retirada del tratamiento^{8,9,14}

Los factores que se han asociado a un mayor riesgo de recaída son:

- Inicio de la epilepsia en la adolescencia.
- Historia de crisis parciales.
- Convulsiones primaria o secundariamente generalizadas.
- Presencia de una enfermedad neurológica subyacente.
- Utilización de más de un AE.
- Crisis tras el inicio del tratamiento.

Los factores que se han asociado a un menor riesgo de recaída son:

- Inicio de la epilepsia en la infancia.
- Epilepsia generalizada idiopática.
- EEG normal (en niños)⁴⁰.
- Determinados síndromes epilépticos: epilepsia benigna con puntas centro-temporales y epilepsia mioclónica juvenil.

Epilepsia refractaria crónica

Hay pocos estudios que hayan evaluado el pronóstico de adultos con epilepsia refractaria crónica⁴¹.

En el estudio de Callaghan *et al.*, en el que se siguen durante tres años 246 adultos con epilepsia intratable, los pacientes alcanzan una remisión de seis meses en un 19% de los casos (5% por año)^{42,43}. Los factores predictores de no alcanzar tal remisión fueron historia de estatus epilépticos, edad juvenil en el momento de la intratabilidad, número de fár-

macos que han fracasado y presencia de retraso mental. Sin embargo, los autores concluyen que no importa el número de fármacos que hayan fracasado antes; siempre hay esperanza de alcanzar remisión de las crisis.

En el estudio de Choi⁴⁴, realizado con pacientes con un alto grado de intratabilidad (de un centro de tratamiento terciario de epilepsia), se encontró que aproximadamente un 4% por año de los adultos con epilepsia intratable de larga duración lograban una remisión de más de 12 meses. La remisión era temporal para algunos pacientes y no se lograron identificar factores predictores de recaída. Un dato que hay que resaltar de este trabajo es que en 17 de 20 pacientes que entraron en remisión se había producido un cambio de medicación en los tres meses anteriores (en 15 el cambio había consistido en una nueva medicación y en 2 se había aumentado la dosis).

En el estudio de Luciano⁴⁵, mediante un análisis retrospectivo se proporciona una estimación cuantitativa del valor del cambio de tratamiento en pacientes refractarios tratados. En él se analizan 256 cambios de medicación (adiciones o sustituciones de fármacos previamente no utilizados en el paciente). Se obtuvo remisión de las crisis (un año sin crisis) en un 16% de todos los ensayos y un 50-99% de reducción de crisis en un 21% adicional. La conclusión de los autores es que es incorrecto el punto de vista nihilista de que la intratabilidad es inevitable si el control de las crisis no se logra dentro de los pocos años posteriores al inicio del tratamiento.

En el estudio de Lhatoo¹³, un 5% de los pacientes continuaban teniendo crisis frecuentes (una o más por semana); de ellos, un 29% habían cambiado la dosis de los fármacos pero no habían cambiado de antiepiléptico.

Bibliografía

1. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(10): 1376-81.
2. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1979; 20(6): 729-37.
3. 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(1): 31-46.
4. Sancho Rieger J, López-Trigo J. Prognosis of epilepsy and suppression of treatment. *Prognosis of epilepsy*. *Rev Neurol*. 2000; 30(4): 333-6.
5. Lindsten H, Stenlund H, Forsgren L. Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. *Epilepsia*. 2001; 42(8): 1025-30.
6. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia*. 2006; 47(2): 431-6.

7. Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet*. 1990; 336(8726): 1267-71.
8. Sancho Rieger J, Parra Martínez J. Epidemiología de la Epilepsia: Pronóstico. En: LECE, editor. *Epilepsia*. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2003. p. 17-24.
9. MacDonald B. The prognosis of epilepsy. *Seizure*. 2001; 10(5): 347-58.
10. Appleton RE, Nicolson A, Chadwick DW, MacKenzie JM, Smith DF. *Atlas de Epilepsia*. 2ª ed. Madrid: Atlas Medical Publishing. 2007.
11. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342(5): 314-9.
12. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6(3): 397-406.
13. Lhatoo SD, Sander JW, Shorvon SD. The dynamics of drug treatment in epilepsy: an observational study in an unselected population based cohort with newly diagnosed epilepsy followed up prospectively over 11-14 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71(5): 632-7.
14. Begui E, Sander J. *The Natural History and Prognosis of Epilepsy*. En: Engel J, Pedley TA, editores. *Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 66-70.
15. Shorvon S, Luciano AL. Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting temporal aspects. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20(2): 208-12.
16. Arts WF, Geerts AT. When to start drug treatment for childhood epilepsy: The clinical-epidemiological evidence. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008.
17. Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, McRoberts SM. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med*. 1982; 307(9): 522-8.
18. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Petix M, Maytal J, Kang H, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics*. 1990; 85(6): 1076-85.
19. Hopkins A, Garman A, Clarke C. The first seizure in adult life. Value of clinical features, electroencephalography, and computerised tomographic scanning in prediction of seizure recurrence. *Lancet*. 1988; 1(8588): 721-6.
20. Hart YM, Sander JW, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet*. 1990; 336(8726): 1271-4.
21. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol*. 2006; 5(4): 317-22.
22. Shinnar S, Kang H, Berg AT, Goldensohn ES, Hauser WA, Moshe SL. EEG abnormalities in children with a first unprovoked seizure. *Epilepsia*. 1994; 35(3): 471-6.
23. Shinnar S, Berg AT, Ptachewich Y, Alemany M. Sleep state and the risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology*. 1993; 43(4): 701-6.
24. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology*. 1993; 43(3 Pt 1): 478-83.
25. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 365(9476): 2007-13.
26. 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(8968): 140-4.
27. Reynolds EH. Do anticonvulsants alter the natural course of epilepsy? Treatment should be started as early as possible. *BMJ*. 1995; 310(6973): 176-7.
28. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology*. 1997; 49(4): 991-8.
29. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001; 42(10): 1255-60.
30. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology*. 2001; 56(11): 1445-52.
31. Shafer SQ, Hauser WA, Annegers JF, Klass DW. EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia*. 1988; 29(5): 590-600.
32. Herranz JL. Broad clinical prognostic spectrum of Rolandic epilepsy: agreement, disagreement and open questions. *Rev Neurol*. 2002; 35(1): 79-81.
33. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia*. 1993; 34(6): 1007-16.
34. Beghi E. Management of a first seizure. General conclusions and recommendations. *Epilepsia*. 2008; 49 (Suppl. 1): 58-61.
35. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Interrupción precoz versus tardía de medicamentos antiepilépticos en personas con epilepsia en remisión (Revisión Cochrane traducida). 2007(4).
36. Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs*. 2004; 18(4): 201-12.
37. Martínez Menéndez B, Sempere AP, de la Peña P, Simón de las Heras R, Álvarez Tejerina J, Mateos Beato F. The prognosis of epilepsy in children with generalized spikes and wave disc charges in electroencephalographic recording. *Rev Neurol*. 1998; 27(157): 414-21.
38. Sillanpaa M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain*. 2006; 129(Pt 3): 617-24.
39. Ohta H, Ohtsuka Y, Tsuda T, Oka E. Prognosis after withdrawal of antiepileptic drugs in childhood-onset cryptogenic localization-related epilepsies. *Brain Dev*. 2004; 26(1): 19-25.
40. Herranz JL, Argumosa A. Prognosis of epilepsy and withdrawal of treatment: withdrawal of treatment in childhood and adolescents. *Rev Neurol*. 2000; 30(4): 351-5.
41. Sancho Rieger J. *Historia Natural de la Epilepsia*. En: *neurologia.com*. 2008 Available from.
42. 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(4): 382-9.
43. García P. Seizure remission in adults with intractable epilepsy: not just a pipe dream. *Epilepsy Curr*. 2008; 8(4): 95-6.
44. Choi H, Heiman G, Pandis D, Cantero J, Resor SR, Gilliam FG, et al. Seizure remission and relapse in adults with intractable epilepsy: a cohort study. *Epilepsia*. 2008; 49(8): 1440-5.
45. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*. 2007; 62(4): 375-81.