



ASPECTOS PRONOSTICOS DE LA EPILEPSIA

J. Ramos Lizana.
Unidad de Neurología Pediátrica. Servicio de Pediatría.
Hospital Torrecárdenas.
Almería.

A finales del siglo XIX Gowers escribió: "el cese espontáneo de la epilepsia es un acontecimiento demasiado raro como para ser razonablemente anticipado". Este punto de vista peyorativo acerca del pronóstico de la enfermedad se ha mantenido hasta no hace muchos años en que los estudios epidemiológicos han comenzado a demostrar que la epilepsia puede ser controlada con la medicación en una mayoría de casos y que muchos pacientes pueden incluso dejar de tomarla con el tiempo.

No obstante, en la actualidad disponemos todavía de pocos estudios de buena calidad metodológica acerca de este tema, debido a que el tipo ideal de estudio, que debería ser poblacional y prospectivo, es difícil y costoso.

Antes de abordar el tema en profundidad conviene clarificar un par de conceptos comúnmente empleados en los estudios sobre el pronóstico de la epilepsia: remisión inicial y remisión terminal. Se denomina *remisión inicial* a un periodo libre de crisis epilépticas en algún momento de la evolución del paciente, independientemente de que posteriormente haya tenido de nuevo crisis epilépticas. En cambio, se denomina *remisión final o terminal* a un periodo libre de crisis que se mantiene hasta el final del periodo de estudio.

Curso inicial de la epilepsia en tratamiento.

En una serie hospitalaria de 106 adultos con dos o más CE no provocadas parciales o tónico-clónicas generalizadas, seguida prospectivamente, con control de niveles de medicación (1), el 35% de los pacientes alcanzaron una remisión inicial de 2 años a los 2 años del inicio del tratamiento, el 57% a los 3 años, el 73% a los 4 años, el 79% a los 5 años y el 82% a los 8 años. Un 18% de los pacientes no lograron un periodo libre de CE de al menos dos años. En otro estudio (2) en el que se incluyeron prospectivamente 228 pacientes mayores de 2 años en tratamiento por CE de todo tipo (18% tras una única CE) en 14 hospitales y clínicas universitarias, la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años fue del 60% a los 2 años, 75% a los 3 años y 92% a los 5 años. De particular interés son los resultados de un gran estudio prospectivo poblacional en el que se incluyeron niños y adultos (3) con todo tipo de crisis. Se encontró que el 33% de los casos alcanzaron una remisión inicial de 2 años a los 2 años del inicio del tratamiento, el 60% a los 3 años, el 72% a los 4 años, el 78% a los 5 años, el 82% a los 6 años, el 85% a los 7 años, el 88% a los 8 años y el 91% a los 9 años.

En lo que se refiere específicamente a población infantil, se han realizado otros tres estudios prospectivos incluyendo todo tipo de crisis. En el primero, una muestra hospitalaria de 466 niños menores de 16 años (4), se encontró una probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años del 57% a los 2 años. En el segundo, una muestra hospitalaria de 106 niños menores de 14 años, se encontró una probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años del 55, 77, 86 y 96% a los 2, 3, 4 y 5 años (5). En el tercero, una serie hospitalaria de 613 niños menores de 15 años, la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años fue 7, 50, 66, 73, 81 y 84% a los 2, 3, 4, 5, 6 y 7 años. (6).

Por tanto, los estudios disponibles muestran una buena respuesta al tratamiento con una probabilidad de remisión inicial en torno al 80-90% a los 5-6 años.

Recurrencia tras la supresión de la medicación

Un metaanálisis publicado en 1994 (8) realizado con los estudios observacionales publicados hasta esa fecha, incluyendo niños y adultos, concluyó que el riesgo de recurrencia a los 2 años fue del 29% (IC 95%: 24 a 34%). El riesgo de recurrencia fue un 6-7% mayor en los

adultos y un 9-10% mayor en los adolescentes (mayores de 10-12 años) en comparación con los niños.

El gran ensayo clínico randomizado del Medical Research Council llevado a cabo con 1013 pacientes de todas las edades que habían permanecido sin crisis epilépticas durante un mínimo de 2 años mostró que el riesgo de recurrencia a los 2 años tras la supresión de la medicación fue del 22% en los pacientes que continuaron con el tratamiento y del 41% en los que lo suspendieron (7,32).

Un estudio prospectivo en niños con una amplia muestra encontró un riesgo de recurrencia del 32% y 37% a los 2 y 6 años (9).

Por tanto, el riesgo de recurrencia tras la supresión de la medicación en pacientes que han alcanzado una remisión inicial de al menos 2 años se encuentra entre el 30 y el 40%.

Remisión a largo plazo

Se han realizado dos grandes estudios poblacionales para investigar la probabilidad de remisión a largo plazo de la epilepsia, en los que se incluyen pacientes de todas las edades con todo tipo de crisis. En el primero de ellos (10), retrospectivo, con una muestra de 457 casos, se encontró una probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 5 años del 65% y 76% a los 10 y 20 años, una probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 5 años del 61% y 70% a los 10 y 20 años y una probabilidad de alcanzar una remisión terminal sin tratamiento de 5 años del 30% y 50% a los 10 y 20 años. En el segundo, prospectivo y más reciente (3,11), la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 5 años fue del 49% y 60% a los 7 y 9 años. Desafortunadamente en este estudio no se informa de la probabilidad de remisión sin tratamiento.

En lo referente específicamente a niños se dispone de varios estudios de interés. En un estudio (12) se incluyeron retrospectivamente 504 niños menores de 16 años con dos o más crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas referidos a un laboratorio de EEG que luego fueron seguidos prospectivamente durante 3 años. Al final del periodo de estudio (con un seguimiento medio de 7 años), el 56% de los pacientes estaban sin CE y sin medicación. Otro estudio prospectivo con una muestra hospitalaria de 90 niños menores de 14 años (13) encontró una probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 3 años del 50 y 68% a los 5 y 7 años y una probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 3 años sin tratamiento del 53 y 61% a los 5 y 7 años. Por último, un tercer estudio prospectivo con 453 niños menores de 16 años (14) encontró que a los 5 años el 64% de los pacientes habían alcanzado una remisión terminal de dos años y el 64% estaban sin tratamiento.

En dos series un 6% (14) y un 11% (6) de los pacientes se clasificaron como epilepsia intratable, definida en el primer caso como una remisión terminal menor de 1 año con la remisión más larga durante el último año de observación menor de 3 meses a pesar de la utilización óptima de al menos dos antiepilépticos, y en el segundo como fracaso de dos o más fármacos y una o más crisis al mes durante 18 o más meses.

Por tanto, entre el 50 y el 60% de los pacientes consiguen remisiones prolongadas y pueden dejar de tomar la medicación antiepiléptica.

Factores pronósticos.

Los factores que más consistentemente se han asociado con el pronóstico de la epilepsia son la etiología y el curso inicial de la enfermedad.

En los estudios epidemiológicos se considera que una epilepsia es *idiopática* cuando tiene características clínicas y electroencefalográficas que sugieren un origen genético, *sintomática* (o sintomática remota) cuando ocurre en un paciente con antecedentes de un trastorno que aumenta significativamente el riesgo de padecer epilepsia y *criptogénica* cuando no tiene características sugerentes de un origen genético y ocurre en un paciente sin antecedentes de un trastorno que aumente el riesgo de epilepsia. En la infancia, en la mayoría de las epilepsias sintomáticas el antecedente es un déficit neurológico presumiblemente presente al nacimiento (retraso mental o parálisis cerebral).

Todos los estudios disponibles muestran alguna influencia de la etiología en el pronóstico de la epilepsia (3-6,10-13,15-18). Esta asociación es clara en lo referente a las crisis secundarias a déficits neurológicos presumiblemente presentes al nacimiento pero no lo es tanto cuando se consideran otras causas de CE sintomáticas. Tres estudios que incluyen niños y adultos (3,10,17) encontraron un peor pronóstico en los pacientes con anomalías

neurológicas presentes al nacimiento pero no en los pacientes con daño cerebral adquirido más tardíamente. En cambio, todos los estudios que hacen referencia a la epilepsia infantil (en la que como se ha comentado, muchos de los casos sintomáticos sufren déficits neurológicos presumiblemente presentes al nacimiento) encuentran asociación entre la etiología sintomática y un peor pronóstico (4-6, 12,13-15)

En cuanto a la magnitud de la influencia de la etiología sobre el pronóstico de la epilepsia se dispone de dos grandes estudios poblacionales, ambos incluyendo pacientes de todas las edades. En uno de ellos, prospectivo, (3) la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 5 años a los 9 años fue del 60% en el grupo con epilepsia idiopática/criptogénica en comparación con el 33% en el grupo con anomalías neurológicas presentes al nacimiento. En el otro, retrospectivo, (10), la probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 5 años sin tratamiento a los 10 y 20 años fue del 36 y 47% para el grupo con epilepsia idiopática o criptogénica, del 15 y 30% para el grupo con anomalías neurológicas presentes al nacimiento y del 20 y 54% para el grupo con otras epilepsias sintomáticas.

En estudios sobre población infantil, un estudio prospectivo con 613 niños encontró una probabilidad de alcanzar una remisión inicial de dos años del 87% en las epilepsias idiopáticas, 75% en las criptogénicas y 52% en las sintomáticas. Además, la probabilidad de una recurrencia posterior en los pacientes que habían logrado una remisión fue del 19% en las epilepsias idiopáticas, 24% en las criptogénicas y 39% en las sintomáticas. (6). En otro estudio prospectivo con 106 niños, la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años fue del 92% a los cuatro años en el grupo de etiología idiopática/criptogénica en comparación con el 74% en el grupo sintomático. Más significativo aún, la probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 3 años y haber suspendido la medicación antiepiléptica fue del 74% a los siete años en el grupo idiopático/criptogénico en comparación con el 33% en el grupo sintomático. (5,13).

Todos los estudios que han investigado el valor pronóstico del *curso inicial de la epilepsia* encuentran alguna relación entre éste y la probabilidad de remisión (2,4-6,12,13-15,19). Varios estudios en niños y adultos han encontrado un peor pronóstico en los pacientes con recurrencia de las crisis en los primeros 6 meses (3,4,12,19). Además, el pronóstico es tanto peor cuanto mayor es el número de crisis (4,12,14,19). En cuanto a la magnitud de la asociación, un estudio en niños y adultos encontró una probabilidad de alcanzar una remisión de 5 años del 70% a los ocho años para los pacientes que no habían tenido crisis en los primeros 6 meses en comparación con el 56% para los que habían tenido 2 y el 30% para los que habían tenido 10 (19). Otro estudio en niños (12) mostró que la probabilidad de alcanzar una remisión terminal sin tratamiento fue del 70% en los pacientes con una o ninguna crisis durante los primeros 6 meses de tratamiento en comparación con el 56% en los pacientes con más de una. Otro estudio en niños (5,13) encontró que la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años fue del 94% a los cuatro años en los pacientes sin recurrencias en los primeros 6 meses de tratamiento en comparación con el 70% en los pacientes con una o más crisis durante los primeros 6 meses. Además, la probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 3 años y estar sin tratamiento fue del 68% a los siete años en los pacientes sin crisis en los primeros 6 meses en comparación con el 50% en los pacientes con una o más recurrencias. Un tercer estudio en niños encontró una probabilidad de alcanzar una remisión terminal de 1 año a los 5 años del 83% en los pacientes con una remisión terminal de 2-6 meses al final de los primeros 6 meses de tratamiento en comparación con el 57% en los pacientes con una remisión terminal de tan sólo 0-2 meses.

Por tanto, resulta claro que la etiología, y el curso inicial de la enfermedad son importantes factores pronósticos en la epilepsia infantil.

Con respecto a la edad de comienzo de la epilepsia, los estudios de supresión de la medicación muestran un discreto aumento del riesgo de recurrencia en la epilepsia de comienzo después de los 10-12 años (7,8,20,32) En la misma línea, algunos estudios de remisión de la epilepsia que incluyen niños y adultos han mostrado un mejor pronóstico en la epilepsia infantil (10,17) pero otros no (3). Dentro de la edad pediátrica, 3 estudios han mostrado un pronóstico algo mejor en el grupo de edad intermedia (5-6 años en uno, 6-9 años en otro y 3-10 en el tercero) (5,6,14).

Otros factores que se han asociado de modo más inconstante con el pronóstico de la epilepsia son el sexo (14), el número de crisis antes del inicio del tratamiento (2,4,12,19), la presencia de anomalías en el EEG (4,5,6,12,14,17) (si bien el momento de realización del EEG

y el tipo de alteraciones con valor pronóstico son variables), los antecedentes de convulsiones febriles (12,14), los antecedentes de crisis epilépticas en familiares de primer grado (6) y los antecedentes de convulsiones neonatales (12). Los resultados en cuanto a la influencia del tipo de crisis epiléptica son discordantes (3,4,6,10,17,19).

Comentario aparte merece el valor pronóstico del diagnóstico de *síndrome epiléptico*. Aunque comúnmente se sostiene que este diagnóstico es importante, lo cierto es que las series disponibles sobre síndromes epilépticos individuales a menudo adolecen de graves deficiencias metodológicas, en especial escaso número de pacientes, procedencia de las muestras de centros especializados, diseño retrospectivo y criterios dispares para el diagnóstico de un determinado síndrome. Además, apenas hay datos comparativos del pronóstico a largo plazo de los diferentes síndromes epilépticos ni del valor que tal diagnóstico puede tener en una fase precoz de la evolución de la epilepsia. Finalmente, en más de la mitad de los casos no es posible un diagnóstico sindrómico bien definido, de modo que estos pacientes quedan en categorías poco específicas de la clasificación de la ILAE con un pronóstico incierto (21-24).

No obstante, un reciente estudio prospectivo con una muestra de 613 niños (6) puede arrojar alguna luz sobre el asunto. En este estudio se encontró que la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años fue del 91% para la epilepsia rolándica benigna, 83% para la epilepsia parcial criptogénica, 71% para la epilepsia parcial sintomática y 89% para la epilepsia ausencia infantil. La probabilidad de tener una recurrencia posterior en los pacientes que habían entrado en remisión (espontánea o tras la supresión de la medicación) fue del 6% para la epilepsia rolándica benigna, 24% para la epilepsia parcial criptogénica, 30% para la epilepsia parcial sintomática y 23% para la epilepsia ausencia infantil. Por otra parte, como era de esperar, la probabilidad de entrar en remisión fue bastante más baja para el síndrome de West, síndrome de Lennox y epilepsias generalizadas sintomáticas, si bien el número de casos fue demasiado pequeño como para establecer comparaciones.

Puede encontrarse información más detallada acerca del pronóstico de dos de los síndromes epilépticos más frecuentes en la infancia: la epilepsia parcial benigna con puntas centrotemporales y la epilepsia ausencia.

Un metaanálisis sobre los estudios pronósticos en la *epilepsia parcial benigna con puntas centrotemporales* encontró una probabilidad de remisión del 98% pero los autores advierten que todos los estudios incluidos en el metaanálisis son retrospectivos, con criterios de inclusión a menudo poco claros y que no puede descartarse que el excelente pronóstico de este síndrome epiléptico no sea, al menos en parte, el resultado de un sesgo de selección (25). Con posterioridad al metaanálisis se ha publicado un estudio prospectivo, cuyos resultados se han comentado previamente (91% de remisión, 6% de recurrencia posterior), que parece indicar que efectivamente este diagnóstico *implica un buen pronóstico pero que en un caso individual no es posible asegurar con certeza que la epilepsia remitirá con el tiempo*.

En cuanto a la *epilepsia ausencia*, un metaanálisis publicado en 1997 (26) encontró una probabilidad promedio de remisión con o sin tratamiento del 59%, pero este dato es poco valorable debido a la gran heterogeneidad en la proporción de pacientes en remisión en los estudios que se incluyeron. Un estudio retrospectivo que tiene el mérito de un seguimiento muy prolongado encontró una probabilidad de alcanzar una remisión de 2 años (con o sin tratamiento) del 50% a los 10 años y 70% a los 20 años (27). Quizá pueden obtenerse datos más fiables atendiendo exclusivamente a los estudios poblacionales o claramente prospectivos. Un estudio retrospectivo poblacional encontró que a los 42 meses el 86% de los pacientes habían alcanzado una remisión de 1 año y en el 36% se había suspendido la medicación sin recurrencias posteriores al final del periodo de estudio (28). Otro estudio retrospectivo poblacional en niños con epilepsia ausencia infantil encontró una probabilidad de remisión de 1 año sin tratamiento de algo más del 40% a los 5 años y algo más del 60% a los 10 años (29). La probabilidad de remisión incluyendo también a los pacientes con epilepsia ausencia juvenil fue algo menor (30). En un reciente estudio prospectivo de pacientes con epilepsia ausencia infantil se encontró una probabilidad de remisión inicial de 2 años del 89%. Entre los pacientes con una remisión inicial la probabilidad de tener una recurrencia posterior (espontánea o al suspender el tratamiento) fue del 23%, lo cual sugiere un 66% de pacientes en remisión sin tratamiento a medio plazo. Los resultados fueron similares para un pequeño grupo de pacientes con epilepsia ausencia juvenil (6).

Hasta en un 30-50% de los pacientes que comienzan con ausencias aparecen crisis tónico-clónicas generalizadas posteriormente (26-28). Esto puede ocurrir muchos años después del comienzo de las ausencias pero en un estudio se encontró que en la mayoría de los casos sucedió en los primeros 10 años (27). Incluso se han descrito casos en los que las

crisis tónico-clónicas aparecen después de años de remisión de las ausencias, pero el examen de las curvas de remisión publicadas indica que ésta es una eventualidad rara. La aparición de crisis tónico-clónicas es tanto más frecuente cuanto mayor es la edad de inicio de las ausencias (27,28) y es mucho más frecuente en los pacientes que no se controlan con la medicación en los primeros 6 meses (28). La presencia de crisis tónico-clónicas conlleva siempre un peor pronóstico (26-29,31), pero especialmente cuando éstas aparecen durante el tratamiento (29). La probabilidad de remisión en los pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas es del 14-50% mientras que en los pacientes sin ellas es del 71-88% (26,27,29). No obstante, la utilización de este hecho como factor pronóstico tiene un valor limitado en los estadios iniciales de la enfermedad ya que como se ha comentado las crisis tónico-clónicas generalizadas pueden aparecer años después que las ausencias. Un estudio encontró que la aparición de crisis mioclónicas durante el tratamiento implica un pronóstico incluso peor que la de crisis tónico-clónicas generalizadas (29) (en realidad en casi todos los casos aparecieron ambos tipos de crisis). La respuesta al tratamiento inicial o en los primeros 6-12 meses también es un importante factor pronóstico (27,29,30), pero todos los estudios muestran que una proporción significativa de los pacientes que no entran en remisión en el primer año lo consiguen posteriormente. La mayoría de los estudios encuentran también que la probabilidad de remisión disminuye apreciablemente con la edad, si el paciente ha presentado algún status de ausencias, si hay un déficit cognitivo o una historia familiar de crisis generalizadas (27,29,31). La presencia de alteraciones en el EEG muestra resultados contradictorios.

En cuanto al destino final de los pacientes que no remiten, un estudio reciente (30) encontró que casi la mitad de los pacientes que no habían logrado una remisión sin tratamiento (lo que supone un 20% del total de las epilepsias ausencias) habían evolucionado a una epilepsia mioclónica juvenil.

Por tanto, la epilepsia ausencia parece caracterizarse por una buena respuesta inicial al tratamiento, con un probabilidad de alcanzar una remisión sin tratamiento a largo plazo del 60% y un pronóstico variable que no es fácilmente predecible al inicio de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Elwes RD, Johson AL, Shorvon SD, Reynolds EH: The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Eng J Med* 1984; 311: 944-947.
2. Collaborative Group for the Study of Epilepsy: Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33: 45-51.
3. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, 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. ArtsWFM, Geerts AT, Brouwer A, Peters CB, Stroink H, Donselaar CA: The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia* 1999; 40: 726-734.
5. Ramos Lizana J, Cassinello García E, Carrasco Marina LL, Vázquez López M, Martín González M, Muñoz Hoyos A: Remisión de la epilepsia tras el comienzo del tratamiento: estudio prospectivo en la infancia. *Rev Neurol* 2001; 1021-1026.
6. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B, Ebrahimi N: Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1553-1562.
7. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group: Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 1993; 306: 1374-8.
8. Berg AT, Shinnar S: Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994; 44: 601-608.
9. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL: discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 1994; 35: 534-545.
10. Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT: Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979; 20: 729-737.

11. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, Hart YM, Shorvon SD: Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet* 1995; 346: 140-144.
12. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Smith B, Dooley J: Outcome of childhood epilepsy: A population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 1993; 122: 861-868.
13. Ramos Lizana J, Cassinello García E, Vázquez López M, Carrasco Marina LL, Muñoz Hoyos A, Martín González A: Remisión a largo plazo de la epilepsia en la infancia: estudio prospectivo. *Rev Neurol* 2002; 34: 824-9
14. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, Stroink H, Peeters EA, Schmitz P, Van Donselaar CA, Geerts AT: Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004; 127: 1774-1784.
15. Brorson LO, Wrane L: Long-term prognosis in childhood epilepsy: survival and seizure prognosis. *Epilepsia* 1987; 28: 324-330.
16. Sillanpää M: Children with epilepsy as adults. *Acta Ped Scand* 1990; 368 (Suppl): 5-75.
17. Shafer SQ, Hauser WA, Annegers JK, Klass DW: EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia* 1988; 29: 590-600.
18. Okuma T, Kumashiro H: Natural history and prognosis of epilepsy: report of a multiinstitutional study in Japan. *Epilepsia* 1981; 22: 35-53.
19. McDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander JWAS, Shorvon SD: factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000; 48: 833-841.
20. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL: Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 1994; 35: 534-545.
21. Manford M, Hart Y, Sander J, Shorvon S: The National General Practice Study of Epilepsy. The syndromic classification of international league against epilepsy applied to epilepsy in a general population. *Arch Neurol* 1992; 49: 801-808.
22. Louiseau J, Louiseau P, Guyot M, Duche B, Darigues J-F, Aublet B: Survey of seizure disorders in the French Southwest, I: incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* 1990; 31: 391-396.
23. Louiseau P, Duche B, Louiseau J: Classification of epilepsies and epileptic syndromes in two different samples of patients. *Epilepsia* 1991; 32: 303-309.
24. Osservatorio Regionale Per L'epilessi (OREp), Lombardy: ILAE classification of epilepsies: its applicability and practical value of different diagnostic categories. *Epilepsia* 1996; 37: 1051-1059.
25. Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG, Brouwer OF: the course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spiles: a metanalysis. *Neurology* 1997; 48: 430-437.
26. Bouma PAD, Westendorp RGJ, van Dijk JG, Peters ACB, Brouwer OF: The outcome of absence epilepsy: a metanalysis. *Neurology* 1996; 47: 802-808.
27. Louiseau P, Pestre M, Dartigues JF, Commenges D, Barberger-Gateau C, Cohadon S: Long-term prognosis in two forms of childhood epilepsy: typical absence seizures and epilepsy with rolandic (centrotemporal) EEG foci. *Ann Neurol* 1983; 13: 642-648.
28. Olsson I, Hahberg G: Epidemiology of absence epilepsy. III. Clinical aspects. *Acta Ped Scand* 1991; 80: 1066-1072.
29. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM: Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996; 47: 912-918.
30. Wirrell E, Camfield C, Camfield P, Gordon K, Dooley J: Prognostic significance of failure of the initial antiepileptic drug in children with absence epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 760-763.
31. Sato S, Dreifus FE, Penry JK, Kirby DD, Palesch Y: Long-term follow-up of absence seizures. *Neurology* 1983; 33: 1590-1595.
32. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group: Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991; 337: 1175-1180.