

Epilepsia curada y controlada[†]

Carrizosa Moog J,¹ Cornejo Ochoa W²

RESUMEN

La historia natural de la epilepsia demuestra que tiende a la curación espontánea o con medicación. El porcentaje de curación es de aproximadamente 63%. Existen múltiples factores pronósticos que auguran una buena evolución como lo son la etiología idiopática, la normalidad cognitiva, el escaso número de crisis pre y postratamiento y una edad de inicio precoz. En América Latina es la brecha terapéutica una limitante importante para lograr dicho control y quizás la curación. Estos factores pueden ser importantes en la práctica clínica diaria para tomar conductas con el paciente individual.

Palabras clave: Epilepsia, historia natural, curación, control.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(4): 319-324

Cured and controlled epilepsy[†]

ABSTRACT

The natural history of epilepsy shows that it tends spontaneously or with medication to control and cure. Nearly 63% achieves cure. Several prognostic factors predict a good outcome like idiopathic etiology, normal cognition, few pretreatment and posttreatment seizures and young age at onset of epilepsy. In Latin America the treatment gap is an unfavourable condition to reach control and cure. These factors are of clinical relevance for the clinician in his daily practice.

Key words: Epilepsy, natural history, cure, control.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(4): 319-324

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad crónica recurrente, que se caracteriza por la aparición de crisis clínicas paroxísticas separadas entre sí por más de 24 horas. La fisiopatología última se debe a descargas neuronales focales o generalizadas en el cerebro de tipo hipsincrónico. Se descarta el diagnóstico cuando el ictus se desencadena por eventos agudos como trauma, infecciones o trombosis cerebral, entre otros, en cuyo caso se denomina crisis sintomática.

La historia natural de la enfermedad toma tres rumbos con diferenciación clara cuando inician su fase clínica:

1. El afectado con la epilepsia se logra controlar y curar con o sin apoyo farmacológico.
2. La epilepsia se comporta como resistente o refractaria a la medicación.
3. La persona fallece por causas directas relacionadas con la enfermedad como el estado epiléptico o la muerte súbita por epilepsia (SUDEP), o por circunstancias indirectas de la enfermedad como ahogamiento o caídas entre otras.

La revisión actual pretende analizar el estado del arte en el tópico de la epilepsia curada y controlada, con miras a divulgar el conocimiento para el lector interesado y que pudiera a la vez ser útil en la práctica profesional.¹

DEFINICIONES

En 1979 Annegers y cols. establecieron que la epilepsia sin crisis comiciales por un lapso de cinco años, con ausencia o presencia de tratamiento anticonvulsivante, se denominaría epilepsia curada. La liga internacional contra la epilepsia (ILAE) en su comisión de estudios epidemiológicos acoge esa definición en 1993.^{2,3}

Se define epilepsia controlada aquella que con tratamiento farmacológico logra periodos indistintos libres de crisis. Para los estudios de epidemiología son importantes los periodos entre uno a cinco años.¹

[†] Conferencia impartida en la sesión plenaria Consecuencias Clínicas de la Epilepsia dentro del III Congreso Latinoamericano de Epilepsia, Cd. de México, Julio 2004.

1. Neurólogo Infantil. Profesor Auxiliar Departamento de Pediatría y Puericultura. Facultad de Medicina – Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

2. Neurólogo Infantil. Msd. Epidemiología Clínica. Profesor Titular Departamento de Pediatría y Puericultura. Facultad de Medicina – Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Jaime Carrizosa M.
Calle 18 Sur No. 39a - 235 Apto. 1304
Medellín, Colombia.
Tel (04)234 4832 – Telefax 263 7885
Correo electrónico: anabot@epm.net.co

Es relevante resaltar que el término remisión o "remission" en inglés ha sido usado indistintamente en los artículos anglosajones como control y curación; si bien en el diálogo diario se ha usado ese vocablo con el mismo sentido, la lengua española lo describe con la definición de "trasladarlo a, transcribirlo a, traspasarlo a o transferirlo a" y no como "ausencia de síntomas en una enfermedad". Por lo anterior se evitará el uso de la palabra remisión en este artículo.

HISTORIA NATURAL

Hoy por hoy es difícil encontrar poblaciones que padezcan de epilepsia, sin tener el más mínimo contacto con las drogas anticonvulsivantes para poder estudiar el comportamiento de la enfermedad en el transcurrir de los años. No obstante existen pocos informes de esa circunstancia en África como el publicado por la Doctora Anne Watts, en Malawi. En dicho estudio se logra demostrar fehacientemente que la epilepsia activa va disminuyendo en forma progresiva y significativa a través del tiempo. Esa observación no se explica por una inusitada o permanente alta incidencia en las edades tempranas, ni tampoco por una mortalidad incrementada en edades mayores derivadas por la enfermedad. La única explicación plausible es que las convulsiones van cediendo y se van curando espontáneamente. El seguimiento en países con acceso a la farmacopea pertinente ha demostrado una tendencia similar. Es entonces la epilepsia una enfermedad que por su historia natural transcurre en una alta proporción hacia la curación.^{4,5}

TASAS DE CURACIÓN

Existen desde hace más de cuatro décadas múltiples estudios pronósticos de curación. Sin embargo, son escasos los estudios comparables debido a su diversidad metodológica: prospectivos y retrospectivos, poblacionales e institucionales, generales o específicos para síndromes epilépticos, adultos o niños, presencia u ausencia de tratamiento, seguimientos diversos, definiciones distintas etc. Al revisar 30 de esos estudios se obtiene una población evaluada de 6,674 personas con un promedio de curación de 63%(6-32).

La utilidad práctica y lógica de esta cifra o de otras similares se debe fundamentar en lo posible en estudios poblacionales prospectivos, que logren establecer factores pronósticos de curación y control. La aplicabilidad de esa información adquiere su mayor relevancia en dos momentos del ejercicio médico: al realizar el diagnóstico de epilepsia y al considerar la suspensión de la medicación antiepiléptica.

TASAS DE CURACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICOS

Son pocos los estudios poblacionales, prospectivos publicados que permiten con un seguimiento a largo plazo determinar las tasas de curación. Entre los más prominentes están:

1. Estudio americano Rochester con una N de 305, de los cuales 75% logran cinco años libres de crisis a los 20 años de seguimiento.³³
2. Estudio británico National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE) con una N de 564, de los cuales 54% logran cinco años libres de crisis a los nueve años de seguimiento.^{19,20}
3. Estudio sueco de Lindsten con N de 107, de los cuales 58% logran cinco años libres de crisis a los 10 años de seguimiento.¹⁸
4. Estudio holandés de Shackleton con N de 333, de los cuales 55% logran cinco años libres de crisis a los 34 años de seguimiento.²⁴
5. Estudio canadiense de Camfield con N de 504, de los cuales 55% logran cinco años libres de crisis a los siete años de seguimiento.¹³
6. Estudio finlandés de Sillanpaa con N de 245, de los cuales 68% logran cinco años libres de crisis a los 30 años de seguimiento.^{6,14}

El promedio de curación expresado en porcentaje de estos estudios desde el momento del diagnóstico es de 61%.

Los estudios de observación prospectiva al suspender la medicación también son pocos, de los cuales cinco estudian población pediátrica y cuatro analizan edades adultas. Los pacientes pediátricos suman 1,047, de los cuales 71.2% logran la curación, frente a 61.3% de los 719 pacientes adultos. El promedio general para las dos poblaciones es de 66.3%.^{9,16,17,27,28,31,32,34}

A continuación se analizarán los factores pronósticos más influyentes para lograr precisamente ese desenlace de curación.

Etiología

Las epilepsias de etiología idiopática o hereditaria tienen en general un mejor pronóstico comparadas frente aquellas de causa sintomática o presuntamente sintomáticas o criptogénicas.^{9,14-17,25-27,34} El término criptogénico en la clasificación internacional de los síndromes epilépticos se refiere a aquellas epilepsias que por un lado no cumplen con los criterios de herencia o de causa idiopática, y, por otra parte, con los métodos paraclínicos disponibles no se les ha encontrado causa orgánica alguna. Constituyendo por lo tanto un tercer grupo etiológico, ha de tenerse precaución al revisar los diversos artículos de pronóstico de las epilepsias, debido a que algunos autores colo-

can la etiología criptogénica junto con las idiopáticas o con las sintomáticas en sus análisis, cuando por definición conforman un grupo aparte. Esa asociación puede inclinar de manera indiscutible la balanza estadística a favor o en contra de un factor pronóstico como lo es la etiología (Tabla 1).

Normalidad cognitiva

Aquellas personas con epilepsia que no tienen compromiso cognitivo como retardo mental, trastornos del aprendizaje o enfermedades psiquiátricas concomitantes, tienen mayor posibilidad de curación, tanto al momento del diagnóstico como al suspender la medicación anticonvulsivante^{6,9,10,11,13,14,21,22,25,35} (Tabla 2).

Número de crisis

pretratamiento y postratamiento

Entre menor sea el número de crisis comiciales pretratamiento, mayor es la posibilidad de curación. A su vez entre más pronto se logre el control de las crisis con el tratamiento farmacológico, más probabilidad de sanación existe (Tabla 3). Las anteriores afirmaciones deben instigar al clínico para que el diagnóstico de epilepsia se realice a la brevedad posible y para que su tratamiento farmacológico se instaure de manera precoz y óptima. Al evaluar los estudios con respecto a este tópico destaca el alto número de crisis permitido para llegar a influir como factor pronóstico como en el caso de 20 crisis pretratamiento o 10 fenómenos ictales postratamiento. Ese lapso de tiem-

Tabla 1
Estudios con etiología como factor pronóstico

Autor y año	Variable etiología	p	Odds ratio, IC 95%
Emerson, 1981	Idiopática vs. sintomática	< 0.001	4.09 (1.77-9.45)
Todt, 1983	Idiopática vs. sintomática	< 0.02	1.37 (1.07-1.76)
Shafer, 1988	Idiopática vs. criptogénica	< 0.001	2.20 (1.25-3.87)
Matricardi, 1989	Idiopática vs. sintomática	< 0.0001	2.65 (1.72-4.08)
Shinnar, 1994	Idiopática vs. sintomática	< 0.004	1.63 (1.19-2.24)
Sillanpaa, 1998	Idiopática vs. sintomática	< 0.001	3.50 (1.54-6.43)
Arts, 1999	Idiopática vs. sintomática	< 0.005	1.90 (1.06-3.39)
Kwan, 2000	Idiopática vs. sintomática/criptogénica	< 0.004	1.50 (1.10-2.10)

Tabla 2
Estudios con estado cognitivo como factor pronóstico

Autor y año	Estado cognitivo	p	Odds ratio IC95%
Brorson, 1987	Normal vs. retardo mental	< 0.001	—
Shafer, 1988	Normal vs. retardo mental	—	2.15 (1.22-3.78)
Elwes, 1984	Normal vs. alt. psiquiátrica	< 0.038	—
Camfield, 1993	Normal vs. alt. aprendizaje	< 0.0001	2.42 (1.57-3.27)
Sillanpaa, 1998	Normal vs. retardo mental	—	4.10 (1.70-9.70)
Matricardi, 1989	Normal vs. retardo mental	< 0.0001	3.10 (1.50-6.20)
Devilat, 1987	Normal vs. retardo mental	< 0.05	—
Tennison, 1983	Normal vs. retardo mental	< 0.0002	1.87 (1.13-3.11)
Shinnar, 1994	Normal vs. retardo mental	—	2.39 (1.49-3.83)

Tabla 3
Estudios con número de crisis pre y postratamiento como factor pronóstico

Autor y año	Número de crisis	p	Odds ratio IC95%
Kwan, 2000	< 20 crisis pretratamiento	< 0.001	1.8 (1.4-2.2)
Camfield, 1993	< 21 crisis pretratamiento	< 0.003	—
Elwes, 1984	< 21 crisis pretratamiento	< 0.022	—
Camfield, 1996	< 10 crisis pretratamiento	< 0.00001	—
Arts, 1999	< 25 crisis postratamiento	—	1.99 (1.39-2.85)
Sillanpaa, 1998	Control de 75 a 100% de las crisis en 3 meses postratamiento	< 0.001	3.70 (2.04-6.68)

po debe ser aprovechado al máximo por el médico para poder influir positivamente en el pronóstico de la enfermedad en el paciente individual.^{6,13-17,22,36-38}

Hallazgos electroencefalográficos (EEG)

En el momento del diagnóstico los hallazgos del EEG no son incuestionables como factor pronóstico favorable. Existen estudios que demuestran que un EEG inicial normal tiene poder predictivo de curación, sin embargo, otros trabajos rebaten esa afirmación. Es muy probable que los hallazgos de normalidad del EEG antes de la suspensión del fármaco tengan mayor validez de predicción de curación como lo establece un metaanálisis realizado por Berg y cols. con un Odds Ratio de 1.45 (IC95% 1.18-1.79). Es probable que el trazado individual carezca de poder suficiente para predecir un pronóstico específico y se requiera preferiblemente observar la evolución de los hallazgos electroencefalográficos.^{12,35,39,40} En esa línea de pensamiento pueden tener mayor importancia relativa los siguientes cambios en el desarrollo del EEG:

- Tendencia a la normalización del trazado durante el tratamiento.
- Lograr un EEG normal presuspensión.
- Lograr mejoría del trazado posterior a la suspensión.
- "Mejoría" de la anormalidad observada como pasar de paroxismos de punta-onda a ondas lentas.

Acorde con estas observaciones la recomendación más apropiada es la de realizar y estudiar los EEGs en periodos determinados y no confiarse de forma exclusiva en los EEGs iniciales y presuspensión.

Edad de inicio del síndrome convulsivo

Las epilepsias que inician después de los 12 años de edad tienen un pronóstico más desfavorable que las de comienzo más precoz. Es posible que esta condición se relacione con la etiología, ya que muchos de los síndromes epilépticos idiopáticos de buen desenlace inician en la infancia, mientras las epilepsias criptogénicas y sintomáticas debutan más tarde. Se ha de tener especial cuidado en la aceptación incondicional de este factor pronóstico, ya que es conocido que varios tipos de epilepsias catastróficas se manifiestan en la primera infancia.^{7,8,9,12,27}

Otras variables

Diversas variables no mencionadas previamente no logran la contundencia tan marcada como las descritas con anterioridad en las pruebas estadísti-

cas. No obstante deben ser consideradas por el médico en la evaluación individual de cada paciente y en los proyectos de investigación epidemiológica a realizarse en el futuro. Entre estas variables se encuentran: tipo de crisis, antecedente de estado epiléptico, crisis diurnas o nocturnas y antecedente familiar de epilepsia. Hasta el momento se dispone de bastante información del pronóstico de la epilepsia en general; sin embargo, se carece de estudios poblacionales, prospectivos que tengan en consideración la evolución y los factores pronósticos de los síndromes epilépticos específicos. Esta información podría ser de mayor utilidad concreta en el ejercicio médico individual.

BRECHA TERAPÉUTICA

La brecha terapéutica se define como la diferencia numérica entre todas las personas con epilepsia activa y aquellas con epilepsia activa y con tratamiento adecuado. La epilepsia activa es la que en el último año ha presentado fenómenos ictales. El tratamiento adecuado es el que se rige acorde a los estándares nacionales e internacionales para el diagnóstico y manejo de las epilepsias, y que los pacientes deben estar tomando en la semana previa a la consulta médica.⁴¹

Por diferentes razones sociales, políticas, económicas y culturales, los países en desarrollo tienen muy probablemente una gran brecha terapéutica. El primer estudio poblacional al respecto fue realizado en China, obteniéndose una brecha terapéutica de 62.3%. Expresado en otras palabras en el estudio referenciado 62.3% tenían una epilepsia activa y un tratamiento inapropiado.⁴² En un estudio que compara dos centros pediátricos de referencia en Chile y Colombia la brecha terapéutica fue de 20.5%, lo que hace suponer que la misma en la población general debe ser más alta.⁴³

La determinación de este porcentaje en las diferentes naciones es importante para establecer las medidas correctivas de sus causas en programas de salud pública. Por ese medio es bastante probable que el médico pueda influir con impacto y de manera positiva en el control de la epilepsia, disminuyendo la morbilidad y mortalidad causadas por la enfermedad y mejorando la calidad de vida de sus pacientes.

CONCLUSIONES

- La historia natural de la enfermedad muestra que la epilepsia tiende a la curación en un alto porcentaje, ya sea de forma espontánea o con el tratamiento farmacológico.
- Existen diferentes variables, que analizadas al momento de hacer el diagnóstico o al suspender

el medicamento, pueden ser de utilidad pronóstica o para tomar decisiones en el paciente individual.

- Es necesario incentivar los estudios prospectivos poblacionales teniendo en cuenta los síndromes epilépticos específicos con el análisis estadístico de varios factores pronósticos.
- La brecha terapéutica es una de las grandes limitantes para que se logre un apropiado control de la epilepsia en países en desarrollo. Su estudio permite desarrollar políticas de salud pública que pueden incidir en forma significativa en la mortalidad y morbilidad de las personas con epilepsia.

REFERENCIAS

1. Hesdorffer DC, Logroscino G. *Methods in prognosis studies*. In: Jallon P (ed). *Prognosis of epilepsies*. Paris: Editions John Libbey Eurotext; 2003, p. 3-11.
2. Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against Epilepsy. *Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy*. *Epilepsia* 1993; 34: 392-6.
3. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. *Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy*. *Epilepsia* 1979; 20: 729-37.
4. Watts AE. *The natural history of untreated epilepsy in a rural Community in Africa*. *Epilepsia* 1992; 33(3): 464-8.
5. Goodridge DGM, Shorvon SD. *Epileptic seizures in a population of 6000*. *Br Med J* 1983; 287: 641-7.
6. Sillanpaa M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. *Long term prognosis of seizures with onset in childhood*. *N Engl J Med* 1998; 338: 1715-22.
7. Holowach J, Thurston DL, O'Leary J. *Prognosis in childhood epilepsy*. *N Engl J Med* 1972; 286: 169-75.
8. Holowach J, Thurston DL, Hixon BB, Keller AJ. *Additional follow up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy*. *N Engl J Med* 1982; 306: 831-6.
9. Shinnar S, Berg AT, Moshe S, Kang H, O'Dell C, Alemany M, Goldensohn ES, Hausew A. *Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study*. *Ann Neurol* 1994; 35: 534-45.
10. Devilat M, Valenzuela B, Blumel JE. *Riesgos de recaídas en niños con epilepsia después de suspender medicamentos anticonvulsivos*. *Rev Chil Pediatr* 1987; 58(1): 29-33.
11. Devilat M, Germain L, Valenzuela B. *Pronóstico a largo plazo en niños con crisis epilépticas tratadas por 5 años*. *Rev Chil Pediatr* 1983; 54: 319-24.
12. Berg AT, Shinnar S. *Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis*. *Neurology* 1994; 44: 601-8.
13. 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: 861-8.
14. Sillanpaa M. *Remission of seizures and predictors of intractability in long term follow up*. *Epilepsia* 1993; 34(5): 930-6.
15. Kwan P, Brodie MJ. *Early identification of refractory epilepsy*. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-19.
16. Arts WF, Geerts AT, Brouwer OF, Boudewyn PAC, Stroink H, van Donselar CA. *The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch Study of Epilepsy in Childhood*. *Epilepsia* 1999; 40(6): 726-34.
17. Arts WF, Visser LH, Loonen Cb, Tjiam AT, Stroink H, Sturman PM, Poortviet DCJ. *Follow up of 146 children with epilepsy after withdrawal of antiepileptic therapy*. *Epilepsia* 1988; 29(3): 244-50.
18. 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.
19. Cockerell O, Johnson AL, Sander J, Hart YM, Shorvon SD. *Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy*. *Lancet* 1995; 346: 140-4.
20. Cockerell O, Johnson AL, Sander J, Shorvon S. *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.
21. Brorson LO, Wranne L. *Long term prognosis in childhood epilepsy: survival and seizure prognosis*. *Epilepsia* 1987; 28(4): 324-30.
22. Elwes R, Johnson AL, Shorvon S, Reynolds E. *The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy*. *N Engl J Med* 1984; 311: 944-7.
23. Kurtz Z, Tookey P, Ross E. *Epilepsy in young people: 23 year follow up of the British National Child Development Study*. *BMJ* 1998; 316: 339-42.
24. Shackleton DP, Kasteleijn-Nolst DGA, de Craen AJM, Vandenbroucke JP, Westendorp RGJ. *Living with epilepsy: long term prognosis and psychosocial outcomes*. *Neurology* 2003; 61: 64-70.
25. Matricardi M, Brinciotti B, Benedetti P. *Outcome after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy*. *Epilepsia* 1989; 30(5): 582-9.
26. Emerson R, D'Souza BJ, Vining E, Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. *Stopping medication in children with epilepsy: predictors of outcome*. *N Engl J Med* 1981; 304: 1125-9.
27. Todt H. *The late prognosis of epilepsy in childhood: results of a prospective follow up study*. *Epilepsia* 1984; 25(2): 137-44.
28. Callaghan N, Garrett A, Goggin T. *Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients free of seizures for two years*. *N Engl J Med* 1988; 318: 942-6.
29. Braathen G, Melander H. *Early discontinuation of treatment in children with uncomplicated epilepsy: a prospective study with a model for prediction of outcome*. *Epilepsia* 1997; 38(5): 561-9.
30. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission*. *Lancet* 1991; 337: 1175-80.
31. Bouma PAD, Peters ACB, Stijnen T, van Rossum J. *Discontinuation of antiepileptic therapy: a prospective study in children*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1579-83.

32. Bouma PAD, Peters ACB, Brouwer OF. Long term course of childhood epilepsy following relapse after antiepileptic drug withdrawal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 507-10.
33. Hauser A. Prognosis of epilepsy: The Rochester Studies. In: Jallon P (ed). *Prognosis of epilepsies*. Paris: Editions John Libbey Eurotext; 2003, p. 55-63.
34. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin MD, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256-62.
35. Shafer S, Hauser A, Annegers JF, Klass DW. EEG and other predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia* 1988; 29(5): 590-600.
36. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42(10): 1255-60.
37. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Dooley. Does the number of seizures before treatment influence ease of control or remission of childhood epilepsy? Not if the number is 10 or less. *Neurology* 1996; 46: 41-4.
38. Mac Donald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander J, Shorvon SD. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000; 48: 833-41.
39. Andersson T, Braathen G, Persson A, Theorell K. A comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study. II. The EEG as predictor of outcome after withdrawal of treatment. *Epilepsia* 1997; 38(2): 225-32.
40. Tinuper P, Avoni P, Provini F, Lugaresi E, Baruzzi A. The prognostic value of the electroencephalogram in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies. *Neurology* 1996; 47: 76-8.
41. Meinardi H, Scott RA, Sander J. ILAE Commission Report: the treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia* 2001; 42(1): 136-49.
42. Wang Wz, Wu JZ, Wang Ds, Dai XY, Yang B, Wang TP, Yuan CI, Scott Ra, Prilipko LL, de Boer HM, Sander JW. The prevalence and treatment gap in epilepsy in China. *Neurology* 2003; 60: 1544-5.
43. Devilat M, Carrizosa J, Gomez V, Cala A. Treatment gap: comparison of two pediatric epilepsy referral centres in Chile and Colombia. *Rev Mex Neuroci* 2004; 5(3): 196.11 Abstract.

