

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Expresión clínica y evolución de la epilepsia en familiares consanguíneos de una comunidad cerrada del Chaco Paraguayo (1)

*Clinical expression and evolution of epilepsy in consanguineous families in a reserved community in the Paraguayan Chaco*

Dra. Marta Cabrera Cubilla (\*)

1) Tesis aprobada en el año 2005 en la FCM.

\*) Auxiliar de la Docencia - II Cátedra de Clínica Medica Hospital de Clínicas – Facultad de Ciencias Médicas – UNA

#### RESUMEN

Aproximadamente el 1,5% de la población mundial sufre de epilepsia, lo que la convierte en una de las enfermedades neurológicas más frecuentes. Los estudios epidemiológicos indican que existen entre 40 y 50 millones de personas que sufren de epilepsia en el mundo. De ellas, aproximadamente el 40% presentan epilepsias generalizadas idiopáticas, hoy en día un alto porcentaje de ellas con bases genéticas bien demostradas. En las décadas 50 y 60 aparecieron los primeros trabajos acerca del probable origen hereditario de alguna de ellas. Con el avance de la genética molecular a fines del siglo pasado ya se han determinado por lo menos 20 de las mutaciones genéticas que dan origen a diferentes tipos de epilepsias idiopáticas.

En el presente estudio descriptivo observacional de corte transversal se determinaron las características clínicas, la respuesta al tratamiento y la evolución de las epilepsias parciales y generalizadas idiopáticas, en una población cerrada del Chaco Paraguayo, con características étnica, cultural y religiosa similares. Con el componente de alto grado de consanguinidad.

Se incluyeron **28 pacientes** con diagnóstico de crisis epiléptica parciales simples, complejas y crisis generalizadas, basados en los criterios internacionales de clasificación y diagnóstico de crisis, de la Liga Internacional de lucha contra la epilepsia. El 82,1% de los pacientes estudiados, fueron portadores de epilepsia focal o generalizada idiopática y el 14,35% reunían las características de epilepsia focal sintomática. El 50% de las epilepsias idiopáticas eran portadores de diferentes subtipos de epilepsias focales idiopáticas y el 32,1% de epilepsia generalizada idiopática, siendo más de la mitad de ellas epilepsias mioclónicas de la adolescencia. El 100% de ellos con antecedentes familiares de epilepsia y debutaron las crisis antes de los 20 años. Encontrándose subgrupos diferentes en una misma familia. El 90% de los diagnósticos fueron corroborados por Electroencefalograma y el 81% recibió tratamiento con monodroga, permaneciendo libre de crisis por más de 2 años el 90% de ellos.

#### SUMMARY

Approximately 1,5% of the world population suffers from epilepsy, which makes it one of the most frequent neurological illness. The epidemiological studies reveal that there are in between 40 to 50 million persons which from epilepsy. Approximately the 40 % present idiopathic generalized epilepsies, up to day a high percentage of them with well demonstrated genetic basis. In the 50 and 60 decades the first studies showed the likely hereditary origin of some of them. With the advanced molecular genetic towards the end of last century, at least 20 genetic mutations have been determined which originate different types of idiopathic epilepsies.

In the present descriptive study of transversal cut, clinical characteristics, the response to treatment and the evolution of partial and generalized idiopathic epilepsies were determined in a reserved community of the Paraguayan Chaco, with ethnic, cultural and religious similar characteristics. With a high component of consanguinity. 28 patients were included with diagnosis of simple, complex and generalized seizures, based on international criteria of classification and diagnosis of seizures, according to the International League of Against Epilepsy. The 82% of patients under study were holders of focal and generalized idiopathic and 14,35% met the characteristic of different subtypes focal and generalized epilepsies, which shows that more than a half are myoclonic epilepsies in adolescents. 100% of them with familiar antecedents of epilepsy show seizures after 20 years of age; different subgroup were found in the same family. 90% of diagnosis were corroborated by EEG and 81% were given treatment with one drug, remaining, 90% of them, free of seizures for more than 2 years.

## INTRODUCCIÓN

Entre los años 1950 y 1960 algunos estudios epidemiológicos demostraron las primeras evidencias científicas de que en varias formas de epilepsia, había una predisposición genética y que la epilepsia era 1,5 a 5 veces mayor en personas con antecedentes familiares de epilepsia que en la población general (1). En 1960 Metrakos y Metrakos (2) presentaron su clásico estudio sobre "Genética de los trastornos convulsivos" y en los años 70 se propuso un modelo multifactorial para la epilepsia, en el que interactuaban factores genéticos y ambientales para determinar un mayor riesgo de recurrencia familiar de la epilepsia.

Diferentes estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de epilepsia en familiares indican porcentajes que van de 32 a 67%, variación que se puede atribuir a las distintas metodologías usadas (3). Según Ottman y Annegers (4) la epilepsia generalizada y parcial idiopática es hasta 3 veces más frecuente en familiares que en la población general. Trabajos de prevalencia realizados por el equipo de Ottman (5) sobre el riesgo de epilepsia en 9741 personas entre ellos padres, hermanos y descendientes de 1957 probandos con epilepsia mostraron que la prevalencia de la epilepsia aumenta en generaciones sucesivas, 1,8% en padres, 2,9% en hermanos, y 5,6% en descendientes. En otros trabajos los mismos autores (6) obtuvieron resultados que demostraron que los padres y hermanos de probandos con epilepsia generalizada idiopática, presentan un riesgo mayor de padecer epilepsia (4,7 a 2,4) Sin embargo, el riesgo de epilepsia idiopática o criptogenética fue más frecuente entre los descendientes de probandos con epilepsia parcial idiopática (4,2 a 1,8) En otros estudios se observó que el riesgo en familiares de pacientes con epilepsia generalizada idiopática era 2 veces mayor que en individuos con historia familiar de epilepsia parcial (7, 8).

Existen evidencias de que aproximadamente el 5% de los familiares de primer grado de un paciente índice puede presentar alguno de los síndromes epilépticos idiopáticos y que en la mayoría de las familias con varios miembros afectados se combinan los diferentes tipos de crisis, por ejemplo mioclonía y ausencia. También se ha observado que en las familias con múltiples casos de epilepsia idiopática es mayor la incidencia de convulsiones febriles y que éstas tiene mayor probabilidad de recurrencia hasta llegar a una epilepsia parcial refractaria (9, 10, 11, 12).

Con el desarrollo de la genética, la biología molecular y el conocimiento clínico profundo de las crisis epilépticas y los síndromes epilépticos estudiados y analizados exhaustivamente por las comisiones correspondientes de la ILAE (Liga Internacional de Lucha contra la Epilepsia) surgieron en 1981 y 1989 (Kyoto y Nueva Delhi) (13, 14), las internacionalmente utilizadas Clasificación de Crisis Epilépticas y Clasificación de Síndromes Epilépticos en las que la etiología de la epilepsia tomó un rumbo más claro.

Desde que aparecieron los primeros estudios sobre las bases genéticas de las epilepsias se comenzó a manejar el concepto de que algunos de los trastornos genéticos pueden "disminuir el umbral convulsivo", predisponer a la aparición de crisis convulsivas y que son otros genes los que determinan la aparición de diferentes síndromes epilépticos cada uno con características propias como ser la edad de aparición, el tipo de crisis y la evolución.

En los últimos años se ha confirmado la presencia de una falla genética en la mayoría de los síndromes epilépticos y actualmente se tiene un mayor conocimiento del origen genético de ciertas epilepsias sobre todo de las idiopáticas ya sean generalizadas o parciales (15,16, 17) Publicaciones más recientes (17), hablan de influencias genéticas distintas en la epilepsia generalizadas e idiopática. Sin embargo, todavía se deben determinar los mecanismos patogénicos.

Algunos conceptos son claros como por ejemplo que las mutaciones genéticas pueden dar origen a diferentes síndromes epilépticos pero como cada uno de estos síndromes se puede manifestar de diferentes formas probablemente esta expresión clínica será mucho mejor observada en las familias "multiepilépticas", en las que aparezcan estas diferencias.

Es por eso que actualmente existen en el mundo numerosos grupos de investigación que rastrean a las familias "multiepilépticas" con más de 2 miembros con epilepsia a fin de conocer cuales son las características clínicas así como que tipos de síndromes o componentes del mismo síndrome pueden aparecer en dichas familias. Estas observaciones obligan a que se planteen hechos como la delimitación del fenotipo o rasgo transmitido, sugiriendo la acción intrínseca de varios genes.

Considerando todos estos hechos, se presenta este estudio observacional descriptivo de corte transversal con componente analítico, que tuvo como propósito conocer los diferentes tipos de síndromes epilépticos y la evolución en una población cerrada con características raciales iguales y con una probable gran carga de consanguinidad.

Es factible encontrar diferentes síndromes en una misma familia?, por ejemplo, una epilepsia ausencia juvenil, una epilepsia mioclónica juvenil o infantil o una epilepsia parcial del lóbulo temporal con síntomas auditivos o algún otro síndrome epiléptico diferente en éstas familias con características tan peculiares. ¿Cuál es la respuesta al tratamiento, evolución y el comportamiento de estas epilepsias?

## OBJETIVOS

1. Determinar las características clínicas de pacientes con epilepsia familiar con componentes de consanguinidad
2. Determinar el tipo de respuesta al tratamiento de pacientes con epilepsia familiar con componentes de consanguinidad
3. Determinar el tiempo transcurrido libre de crisis y el tiempo de remisión de las crisis en pacientes con epilepsia familiar con componentes de consanguinidad

## MATERIAL Y MÉTODO

**Diseño:** Estudio descriptivo observacional de corte transversal, con componentes analíticos

**Población:** Pacientes portadores de crisis epiléptica parciales simples, complejas y crisis generalizadas familiares que asistieron al consultorio externo del Hospital de Loma Plata, Chaco Paraguayo desde 1998 hasta agosto del 2003.

**Criterios de inclusión:** Se incluyeron **28 pacientes** con diagnóstico de crisis epiléptica parciales simples, complejas y crisis generalizadas basándonos en los criterios internacionales de clasificación y diagnóstico de crisis.

## CRISIS PARCIALES SIMPLES, COMPLEJAS Y GENERALIZADAS

### Criterios de Inclusión:

- Todos los criterios de clasificación de crisis. (ILAE)
- Edad de inicio sin límites.
- Examen neurológico y funciones cognitivas normales.

### Criterios de exclusión

- Evidencia de lesión estructural o enfermedades metabólicas o degenerativas del S.N.C.

### Mediciones: Variables

Las variables de interés fueron:

- |  |                                |
|--|--------------------------------|
| - Edad                                 | - Sexo                         |
| - Escolaridad                          | - Ocupación                    |
| - Antecedentes patológicos personales  | - Convulsiones febriles        |
| - Antecedentes familiares de epilepsia | - Edad de inicio de las crisis |
| - Tipo de crisis epiléptica            | - Electroencefalograma         |
| - Tipo de tratamiento                  | - Evolución                    |
| - Tiempo de remisión                   |                                |

### Electroencefalograma

Los trazados fueron realizados con un equipo de marca Ati Nautilus, Argentina, digital de 21 canales.

Se realizaron estudios basales convencionales según las normas del sistema internacional 10/20, (18).

**Análisis de datos:** Se utilizó el programa Epi Info 2004, para la creación de una base de datos y el análisis estadístico. Se empleó en primer término estadística descriptiva en todas las variables demográficas y clínicas del estudio. Para el análisis del componente analítico se empleó tablas de contingencia y pruebas de hipótesis de  $\chi^2$ .

**Tamaño de la muestra:** Usando la tabla de cálculo de tamaño de muestra para estudios descriptivos de variables dicotómicas (19) y considerando una proporción esperada del 40% de síndromes epilépticos generalizados (20), un nivel de confianza del 90% y una amplitud del intervalo de confianza de 0,30, el tamaño mínimo de la muestra fue de 29 pacientes.

**Control de calidad y pre-test:** El pre-test se llevó a cabo por medio de un estudio piloto previo aplicando el cuestionario a pacientes a fin de evaluar el cuestionario y corroborar que el estudio se ajustaba a las actividades y mediciones propuestas para el mismo.

El investigador principal se reunió con el investigador asociado mensualmente para analizar la información obtenida de los cuestionarios. El investigador principal fue el responsable del correcto llenado de los cuestionarios.

Se trabajó con un Manual de Procedimientos estructurado y probado en el Pre Test, donde se puede constatar los procedimientos empleados en el estudio.

**Instrumentos de medición:** Cuestionario que fue llenado por el clínico neurólogo, en el cual se registraron todas las variables del estudio.

**Muestreo:** Muestreo consecutivo no probabilística de los casos que reunían los criterios de inclusión.






## RESULTADOS

De los 28 pacientes la distribución de edad por sexo fue de 4 a 83 años en el sexo femenino y de 4 a 63 años en el sexo masculino.

El 100% de los pacientes eran escolarizados y realizaban normalmente algún trabajo.

14 pacientes (50 %) que llenaron los requisitos para el diagnóstico de epilepsia parcial o focal idiopática, 4 pacientes (14,3%) el de epilepsia parcial o focal sintomática y 9 pacientes (32,4 %) el de epilepsias generalizadas idiopáticas. Tabla N° 1





**TABLA N° 1.** Distribución de frecuencias de síndromes epileptivos.  
N= 28 pacientes

TIPOS DE SINDROME	Frecuencia	Porcentaje	
FOCAL IDIOPATICA	14	50.0%	
FOCAL SINTOMATICA	4	14.3%	
GENERALIZADA IDIOPATICA	9	32.1%	
OTROS *	1	3.6%	
Total	28	100.0%	

\*1 paciente que no reunió los requisitos de clasificación empleada en los síndromes epilépticos

La distribución de frecuencias en los tipos de crisis fue similar en los 28 pacientes. Crisis parcial simple se observó en 10 pacientes (35,7%), Crisis parciales complejas en 9 pacientes (32.1%) y crisis generalizadas en 9 (32.1%) Tabla N°2.

**TABLA N° 2.** Distribución de los tipos de crisis epilépticas.  
N= 28 Pacientes

TIPO CRISIS	Frecuencia	Porcentaje	
COMPLEJA	9	32.1%	
GENERALIZADA	9	32.1%	
PARCIAL SIMPLE	10	35.7%	
Total	28	100.0%	

En lo referente a la distribución de tipo de crisis con relación al sexo, no se encontró diferencias significativas ( $p > 0,05$ ). 17 pacientes (60,7%) fueron del sexo femenino, y 11 (39,3%) del sexo masculino.

En cuanto a la distribución de los diferentes tipos de crisis, en las crisis parciales simples, hubo mayor frecuencia del sexo masculino, 6 (60%) Mientras que en las crisis parciales complejas y en las crisis generalizadas, la mayoría correspondió al sexo femenino 6 (66,7%) vs. 7 (77,8%), respectivamente, Tabla N° 3.

**TABLA N° 3.** Tipo de crisis vs. Sexo.

TIPO CRISIS *				
SEXO	COMPLEJA	GENERALIZADA	PARCIAL SIMPLE	TOTAL
FEMENINO	6 35.3	7 41.2	4 23.5	17 100.0
MASCULINO	3 27.3	2 18.2	6 54.5	11 100.0
TOTAL	9 32.1	9 32.1	10 35.7	28 100.0

\* Valor  $p = 0,2197$ ;  $\chi^2 = 3,03$

De los 28 pacientes portadores de epilepsia en el 100 % de los casos las crisis se iniciaron antes de los 20 años de edad. Al comparar la distribución de los tipos de crisis con relación a la edad, no se detectaron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) 10 pacientes (35,7%) presentaron crisis parcial simple, de los cuales 6 (60%) iniciaron las crisis antes de los 10 años de edad y 4 (40%) antes de los 20 años. De los pacientes con crisis parcial simple y crisis parcial compleja, el 100% de los casos mostraron un electroencefalograma

intercrítico patológico focal. Mientras que 8 de 9 pacientes (88,9%) con crisis generalizada, tuvieron E.E.G. patológico generalizado y en 1 caso (11.1%) el EEG fue de carácter inespecífico.

En la Tabla N<sup>4</sup>, no se encontró relación al comparar la EDAD DE INICIO DE CRISIS CON RESPECTO A LOS DIFERENTES SÍNDROMES EPILÉPTICOS ( $p>0,05$ ) De los 14 pacientes (50%) que presentaron síndrome epiléptico focal idiopático, se iniciaron antes de los 10 años 7 niños (50%) y los restantes 7 pacientes (50%) antes de los 20 años de edad.

**TABLA N<sup>4</sup>.** Síndromes epilepticos vs. Edad de inicio de crisis.

<b>SINDROME</b>	<b>FOCAL</b>	<b>FOCAL</b>	<b>GENERALIZADA</b>	<b>OTRAS</b>	<b>TOTAL</b>
<b>EDAD</b>	<b>FOCAL</b>	<b>FOCAL</b>	<b>GENERALIZADA</b>		
<b>INICIO</b>	<b>IDIOPATICA</b>	<b>SINTOMATICA</b>	<b>IDIOP</b>		
<b>1-10 años</b>	7 43.8	3 18.8	5 31.3	1 6.3	16 100.0
<b>11-20 años</b>	7 58.3	1 8.3	4 33.3	0 0.0	12 100.0
<b>TOTAL</b>	14 50.0	4 14.3	9 32.1	1 3.6	28 100.0

\* Valor  $p=0.6658$ ;  $\chi^2= 1.5718$

La epilepsia focal sintomática, la crisis se presentó en un 75% antes de los 10 años y solamente 25% lo hizo entre los 11 y 20 años de edad. En cuanto a la epilepsia generalizada sintomática, la distribución fue muy similar 55,6% antes de los 10 años y 44,4% antes de los 20 años. Apareció 1 paciente (6,3%), que presentó crisis inclasificable clínica ni electroencefalográficamente, que inició su crisis antes de los 10 años.

En cuanto a la DISTRIBUCIÓN POR EDAD: la epilepsia focal idiopática se distribuyó en forma similar tanto en el sexo femenino como el masculino (57,1% y 42,9%, respectivamente) La epilepsia focal sintomática, también se distribuyó 50% en cada sexo. Sin embargo en la epilepsia generalizada idiopática se encontró que el 77,8% fueron del sexo femenino y 22,2% del sexo masculino.

El único caso de epilepsia no clasificada se presentó en un paciente del sexo masculino.

## TRATAMIENTO

Solamente 3 pacientes (11,1%) estaban recibiendo 2 drogas en el momento del estudio. Uno de los pacientes era portador de crisis generalizada, el otro correspondió a crisis parcial simple y el último a crisis parcial compleja. Más de 2 drogas se encontró en 2 pacientes (7,4%), mientras que 22 pacientes (81,5%) se encontró que respondía al tratamiento con una sola droga.

## EVOLUCION DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CRISIS GENERALIZADAS

Solamente 1 paciente (10%) de las crisis generalizadas estaba en el rango de menos de 50% de crisis.

Entre los que estaban libres de crisis por más de 3 años tenemos a 6 pacientes lo que hace al 60% de los pacientes.

Los que estaban libres de crisis por un tiempo menor a 3 años son 3 pacientes, 30%.

Ningún paciente figuraba sin cambios en la evolución.

## CRISIS PARCIALES SIMPLES

Las crisis parciales simples tuvieron una evolución de menos de 3 a más de 3 años sin crisis en el 70% de los casos. Solamente 2 pacientes, 20% tuvieron una evolución poco favorable debido a que solamente llegaron a tener una disminución del 50% de las crisis.

Un paciente, que hace al 10% de las pacientes con crisis parciales simples no ha tenido ningún cambio a pesar de la medicación.

## CRISIS PARCIALES COMPLEJAS

Solamente 2 pacientes (25%) de los 8 que presentaban crisis parciales complejas tenían un tiempo de remisión o libres de crisis menor a 2 años. 6 pacientes (75%) estaban libres de crisis por más de 3 años.

En la Tabla N° 5, se observa diferencia significativa ( $p= 0,0079$ ) en el número de drogas administradas en relación a la evolución de las crisis.

De los 22 pacientes que recibían monodroga solamente 2 han tenido una disminución del 50% de las crisis, el resto de los pacientes han tenido una buena evolución, 14 con remisión más de 3 años y 7 con remisión menor a 3 años. De los pacientes que utilizaban 2 o más drogas, el 50% llegó a la remisión de mas de 3 años.

**TABLA N° 5.** Tratamiento vs. evolución de la crisis.

**EVOLUCION \***

<b>TRATAMIENTO 2</b>	<b>DE 50% DE CRISIS</b>	<b>LIBRE &gt; 3 AÑOS</b>	<b>LIBRE DE CRISIS &lt; 3 AÑOS</b>	<b>SIN CAMBIOS</b>	<b>TOTAL</b>
<b>2 drogas</b>	1 25.0	2 50.0	1 25.0	0 0.0	4 100.0
<b>mas de 2 drogas</b>	1 50.0	0 0.0	0 0.0	1 50.0	2 100.0
<b>Monodroga</b>	2 9.1	14 63.6	6 27.3	0 0.0	22 100.0
<b>TOTAL</b>	4 14.3	16 57.1	7 25.0	1 3.6	28 100.0

Valor  $p=0.0079$ ;  $\chi^2= 17.4091$

## DISCUSIÓN

Que la epilepsia es una enfermedad con herencia compleja ya es bien sabido, que son varios los factores que influyen, entre ellas la penetrancia incompleta, la presencia de fenocopias, la heterogeneidad genética, la herencia poligénica o multifactorial y es la biología molecular la que ira aclarando tantas teorías al respecto( 15 – 17 ) Existen algunos pocos trabajos que hablan de la susceptibilidad de presentar epilepsias focales o generalizadas idiopáticas en familiares de probandos portadores de alguna de ellas (17) Según algunos autores (4) las epilepsias generalizadas y focales idiopáticas son hasta 3 veces más frecuentes en los familiares de los probandos que en la población general y pudieron demostrar, estudiando a 1957 probandos con epilepsias idiopáticas.

El 100% de nuestros probandos tuvieron antecedentes familiares de epilepsia, el 82,1% portadores de epilepsia focal o generalizada idiopatica y el 14,35% reunían las características de epilepsia focal sintomática. Del grupo de portadores de epilepsias idiopáticas el 50% lo eran de diferentes subtipos de epilepsias focales idiopáticas y el 32,1% de epilepsia generalizada idiopática, siendo mas de la mitad de ellas epilepsias mioclónicas de la adolescencia; las estadísticas internacionales hablan de que por lo menos el 40% de todas las epilepsias son generalizadas idiopáticas, similar a lo observado en este estudio. Esta manifestación tan amplia de por lo menos tres diferentes síndromes epilépticos, nos indican diferentes alteraciones genéticas en una misma familia, lo que podría explicarse por las peculiaridades del grupo estudiado.

El factor sexo no ha tenido una diferencia estadísticamente significativa en el total de los casos, similar a lo que se ve en otros trabajos (21 - 20).

Las epilepsias focales sintomáticas, deben presentar algún tipo de secuela orgánica que afecte el SNC y la sintomatología critica debe coincidir con dicha topografía (23) de los 4 pacientes del estudio con diagnostico de epilepsia focal sintomática se puede acotar que en 1 solo caso se tuvo una confirmación plena de antecedente de infección del sistema nervioso central.

En lo referente a la edad de inicio se encontró que en el 100% de los pacientes, las crisis se iniciaron antes de los 20 años, sin embargo para algunos autores ( 21, 20, 23) las crisis epilépticas tienen 2 picos de edad de inicio en cuanto a la frecuencia, antes de los 20 años y luego de los 60 años. Los trabajos Latinoamericanos analizados por Placencia (24) tienen el común denominador de tener una alta tasa de inicio de crisis antes de los 20 años, situación similar a nuestros resultados.

En cuanto a la frecuencia de los tipos de crisis observadas en el estudio, las crisis parciales simples 35,7%, crisis parciales complejas 32,1% y crisis generalizadas 32,1%, se corresponden con algunos

mencionados en la literatura (23) no así a los referidos por algunos investigadores Latinoamericanos, en las que las crisis parciales simples oscila entre 6,2 y 14%, las crisis parciales complejas entre 5 y 37,5 % y las generalizadas se encuentran en mayor proporción entre 40 y 56,2 % (24, 23, 25).

Los hallazgos electroencefalográficos intercríticos o interictales son positivos en un 50% de los casos, y pueden aumentar hasta una positividad del 85% en los estudios repetidos (26) En este estudio observamos una alta tasa de positividad en los trazados, debido a que se ha utilizado el trazado patológico de todos los pacientes y se han repetido en varias oportunidades. En un solo caso se ha encontrado un trazado inespecífico que no ayudó en el diagnóstico del síndrome epiléptico.

En cuanto al tratamiento y el pronóstico de las epilepsias, ya es bien conocido que la utilización de una sola droga y de ser posible la de primera elección según el tipo de crisis y el diagnóstico sindromático es lo ideal (27, 28, 29) 70 a 80% de pacientes deberían tener una buena respuesta al tratamiento medicamentoso si ésta ha sido seleccionada adecuadamente, solamente el 20 a 30% restante es la que no responderá a por lo menos tres drogas de primera línea. En el presente trabajo se evidencia que el 81,5% de los pacientes estaban recibiendo un tratamiento con monodroga, de los que el 90,9% estaban bien controladas y con tiempo de remisión superior a los 2 años. El 60% de ellos ya habían superado los 3 años libres de crisis que es considerado como un tiempo intermedio prudencial para retirar el tratamiento, según los tipos de epilepsia este tiempo varía entre 2 y 5 años (30, 31) El 11,1% dos drogas y solamente el 7,4 % con más de dos drogas lo que demuestra un buen nivel de cumplimiento de las recomendaciones de los expertos.

Si se comparan los datos obtenidos en este trabajo con otros trabajos se ve (31) en lo referente al control de las crisis en la ausencia suele ser del 100%, las tónico clónicas generalizadas el 59 a 98%, son muy similares, en cuanto a las crisis parciales motoras en 54%, las parciales complejas el 42%, la evolución de los pacientes del presente trabajo son de mejor evolución ya que más del 60% están libres de crisis desde hace más de 3 años.

## CONCLUSIONES

La epilepsia es una enfermedad que no tiene límites geográficos, raciales ni sociales y al ser una enfermedad de etiología multifactorial presenta un abanico amplio de posibilidades en cuanto a su presentación clínica, su evolución y pronóstico. Esto probablemente estará muy influenciado por las características genéticas familiares y ambientales de los grupos estudiados. En el grupo de familias analizadas en el presente trabajo se han confirmado algunos datos ya bien conocidos por otros autores, como que, la edad, el sexo y los tipos de crisis no tienen gran influencia sobre la recurrencia de crisis, similar a lo hallado.

Sin embargo se destaca nítidamente la gran predominancia de la **epilepsia focal y generalizada idiopática (82,1%)** sobre los otros síndromes, dato que no concuerda con las estadísticas internacionales que hablan de que el 40 a 50% de todas las epilepsias son idiopáticas, pero es bueno recordar que estos datos son globales y en el presente estudio **todos los pacientes debutaron con crisis antes de los 20 años** y no se ha detectado ningún caso de epilepsia en el adulto. Esto último pone en evidencia una situación muy importante que se refiere a la epilepsia en el adulto, que en su gran mayoría son de etiología sintomática, por causas bien conocidas, probablemente en este grupo de personas que viven en una comunidad cerrada realizan un buen control de los factores de riesgo, la epilepsia del adulto es prácticamente inexistente.

Llamativamente **todos los pacientes (100%) índice o probandos estudiados tuvieron antecedentes familiares de epilepsia**, dato que tampoco concuerda con la de otros autores que hablan de que el 32 a 67% de los pacientes con epilepsia tienen antecedentes familiares de epilepsia. **Es muy importante resaltar que en todas las familias analizadas se han encontrado diferentes subgrupos de síndromes tanto focales como generalizadas idiopáticas.** Se ha encontrado en la misma familia, pacientes con epilepsia mioclonica juvenil, epilepsia parcial del lóbulo temporal, epilepsia generalizada tónico clónica del despertar. Todos los antecedentes familiares tuvieron diferente característica clínica.

El Electroencefalograma a pesar de ser un método auxiliar diagnóstico antiguo sigue siendo muy importante para la confirmación de la etiología crítica de los ataques, y el diagnóstico de los síndromes, en este estudio resultó positivo en el 90% de los pacientes, haciendo la salvedad de que se repitieron las veces que fueron necesarias hasta confirmar el diagnóstico clínico con la aplicación de los métodos de activación cerebral como la privación de sueño, la fotoestimulación y la hiperventilación.

En cuanto al tratamiento se ha comprobado un alto nivel de cumplimiento a lo sugerido por los grandes trabajos con respecto a la utilización de monodroga, **el 81,2% de los pacientes estaban recibiendo una única droga antiepiléptica, con muy buenos resultados ya que el 90% estaban libre de crisis por más de 2 años.** Esto a pesar de que la droga más utilizada fue el fenobarbital y en menos del 50% de los casos estaban recibiendo la droga de primera elección para su tipo de crisis, y de los que ya tenían más de 10 años de remisión en ningún caso han presentado recaídas, esto nos lleva a plantear la posibilidad de que las epilepsias familiares son de mejor pronóstico.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Lennox WG. Heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *JAMA*;146:529-536,1951.
2. Metrakos JD, Metrakos K. Genetics of convulsive disorder. *Neurology*, 1960;18:228-240
3. Delgado-Escueta, A. y Medina, M.T. Genética de la Epilepsias, año, 07/08/03 (en línea) Se consigue en: <http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/epilepsia-2.html>
4. Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, Kurland LT. Seizure risk in offspring of parents with generalized versus partial epilepsy. *Epilepsia* 1989 Marz-Apr; 30(2):157-61
5. Ottman R, Lee JH, Risch N. Birth cohort and familial risk of epilepsy: the effect of diminished recall in studies of lifetime prevalence. *Am J Epidemiol* 1995 feb 1;141(3):235-41
6. Ottman R, Lee JH, Hauser WA, Risch N. Are generalized and localization-related epilepsies genetically distinct?. *Arch Neurol*.1998 Mar;55(3):339-44
7. Andermann E. Partial epilepsy and related disorders: genetic, metabolic and prognostic studies. Ph.D. Thesis, Mc Gill University, 1972
8. Caraballo R, Cersosimo R. Clasificación de las epilepsias. En: Campos M, Kanner A. *Epilepsias: Diagnóstico y tratamiento*. Editorial Mediterránea. 1ªed. 2004; 69-77.
9. Janz D, Beck-Mannagetta G, Sander T. Do idiopathic generalized epilepsies share a common susceptibility gene? *Neurology* 1992;42(S5):48-55
10. Sander T, Hildmann BC, Janz D, Wienker TF, Neitzel H, Bianchi A, et al. The phenotype spectrum related to the human epilepsy susceptibility gene "EJM1". *Ann Neurol* 1995;38
11. Arcos-Burgos OM, Palacios LG, Sánchez JL, Jiménez I. Aspectos genético-moleculares de la susceptibilidad a desarrollar epilepsia idiopática. *Rev Neurol*.2000; 30(2): 0173.
12. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins. *Epileptic Seizures and Syndromes*, Edited by Peter Wolf 1994: chapter 20;157-164
13. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencefalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501
14. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399
15. Leppert M, Mc Mahon WM, Quattlebaum TG, et al. Searching for human epilepsy genes: a progress report *Hum Gen* 1989; 337:647-8.
16. Janz D. Epilepsy with petit mal (Juvenil mioclonic epilepsy). *Acta Neurol Scan*, 1985;72:449-59
17. Winawer MR, Rabinowitz D, Barker-Cummings C, Scheuer ML, Pedley TA, Hauser WA; Ottman R. Evidence for distinct genetic influences on generalized and localization related epilepsy. *Epilepsia*. 2003 Sep44(9):1176-1182.
18. Niedermeyer E, Epileptic seizure disorders. En: Niedermeyer E, Lopez Da Silva Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields. Baltimore: Williams and Wilkins. 3ª ed. 1993; 461-564
19. Berkovic S, Scheffer I. Genetic of Epilepsies. *Epilepsia*. 2001;42(5): 16-23
- 20 Hauser W.A. Incidence and prevalence. En: Engel J, Pedley T.A. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincot, Williams and Wilkins.
- 21 Hauser W, Hesdorffer D. *Epilepsy: frequency, causes and consequences*. Epilepsy Foundation of America, Maryland, 1990:93-118
22. Roger J, Medina MT, Genton P, Dravet Ch, Bureau M. Avances en la clasificación de las Epilepsias y Síndromes Epilépticos. 2003. 09/08/03, (en línea). Se consigue en: <http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/epilepsia-4.html>
23. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT: The prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota 1940 – 1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429.
24. Placencia M. Incidencia, prevalencia y magnitud global de las Epilepsias. En: Campos M, Kanner A. *Epilepsias, diagnóstico y tratamiento*. 2004; 49 - 64.
25. Gracia F. Epidemiología de la Epilepsia en Latinoamérica. 2003. 07/08/03 (en línea). Se consigue en: <http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/epilepsia-1.html>
26. Surdaram M, Sadler RM, Young GB, Pillay N. EEG in Epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1999;6:255-621
27. Levy R,H, Mattson RD, Meldrum B, Kemry JK, Dreifuss FE. *Antiepileptic Drugs*. 3ª ed. New York: Raven Press, 1989.
28. Mattson RH. Antiepileptic drug monotherapy in adults: selection and use in new onset epilepsy. En Levy R,H, Mattson RD, Meldrum B, Perucca E. . *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press, 1989.
29. Brodie M, French J. Management of epilepsy in adolescents and adults. *The Lancet* 2000; 356 (9226):323-329
30. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979; 20:729-37.



31.Sillanpaa M. Remission of Seizures and Predictors of Intractability in Long-Term Follow-Up. *Epilepsia*. 34(5):930-936,1993