Factores de Predicción de Recidivas en Niños con Crisis Epilépticas tratadas por cinco años

Dr. Marcelo Devilat B.; Dra. Laura Germaín P.; Dr. Bolívar Valenzuela M.

Prediction of Relapses After Five Years of Treatment in Children with Epileptic Seizures

This study examines some factors potentially predictive of relapses in a group of children with epileptic seizures. The most significant findings concerned children who had experienced 2 or more seizures during treatment, and those with cognitive disorders or behavioral problems. These two groups had significantly greater frequency of relapses in comparison to children without that problems. Other factors studied apparently do not affect the incidence of relapse. Among these variables are age, sex and family history, a finding consistent with those of other authors. A third group of factors (including mixed seizures and epilepsy) was associated with a trend toward greater frequency of relapses, however this trend did not reach statistical significance in contrast to other findings reported in the literature.

La duración del tratamiento anticonvulsivo varía entre 1 y 5 años, a pesar de lo cual, aproximadamente el 30% de los niños vuelve a tener crisis

después que la medicación ha sido retirada¹.

Servicio de Neurología y Psiquiatría. Hospital Luis Calvo Mackenna Sede Oriente. Universidad de Chile.

NOTA: Aparte de los autores, el cuidado de los niños de esta investigación estuvo a cargo de los doctores Javier Cox, Francisco Mena, Alicia Valdivieso y Rodrigo Chamorro. Los autores agradecen al Dr. Ricardo Erazo su valiosa cooperación en una parte de este trabajo.

Ya que no todos los enfermos tienen las mismas características y que no es indiferente tratar a un niño por un año o por cinco¹, el análisis de las variables que pueden predecir las recaídas reviste especial importancia. Por otra parte, si dichas características predictivas pueden ser aisladas, la longitud del tratamiento debiera ser de acuerdo al riesgo de recaer que tengan los pacientes.

El objetivo de esta investigación es estudiar los

factores que predicen las recaídas en los niños con crisis convulsivas, después de la suspensión de los medicamentos, así como identificar las características de los pacientes que no están en relación con dichas recaídas. A la luz de los resultados obtenidos, se hará una revisión de la literatura disponible.

MATERIAL Y METODOS

En una publicación anterior¹ fue descrito en detalle el material y los métodos utilizados en el análisis de 91 niños con crisis convulsivas tratados por 5 años y observados por 3 a partir del inicio de la suspensión del medicamento. Algunas características de esa investigación¹ que no fueron mencionadas previamente, se comunican aquí.

Por no disponer de facilidades, en los años en que los pacientes fueron tratados, para medir concentraciones en el plasma de anticonvulsivantes, sólo en 5 niños se realizó dicho examen.

De 20 enfermos que volvieron a tener crisis durante el tratamiento, 17 recibieron 2 o 3 fármacos. El resto sólo requirió ajuste de la dosis.

Se entenderá aquí por enfermos orgánicos a aquellos que presentaron una o más de las siguientes características: retardo mental (CI menor de 70), trastorno específico del aprendizaje y antecedentes de daño pre, peri o postnatal. 22 enfermos fueron orgánicos, 64 no lo eran y en 5 dicha información fue dudosa.

Se entenderá como crisis única a una descarga de origen neuronal, paroxística y sincrónica que clínicamente se expresa como una alteración de la conciencia, de la experiencia o ambas, con síntomas motores o sensoriales y que ocurre una sola vez en un paciente. Si dichos episodios ocurren más de una vez se hablará de epilepsia. Si las crisis se asocian a una enfermedad aguda, —por ejemplo, crisis febriles— se les llamará crisis ocasionales.

Se definió como trastorno cognitivo y de la conducta a las siguientes alteraciones: trastorno específico del aprendizaje o Síndrome Hiperquinético o trastorno conductual franco (cleptomanía, fuga del hogar, etc.). 29 niños tuvieron 1 o más de las características señaladas y 62 ninguna.

70 enfermos tenían un electroencefalograma tomado antes de la suspensión del medicamento, el que se realizó en el Instituto de Neurocirugía de Santiago (Dres. N. Chiofalo y A. Fuentes). El examen fue realizado en vigilia en todos los enfermos menos en uno. Como medio de activación se usó hiperventilación en 66 y no se efectuó en 4.

30 pacientes tuvieron el EEG anormal al momento de iniciar la suspensión de los medicamen-

tos, el que fue definido como aquel que tenía actividad focal lenta (theta o delta) o irritativa o mixta (lenta e irritativa). Como anormal se catalogaron también aquellos EEG que mostraron actividad paroxística generalizada (lenta o irritativa o mixta). La ocurrencia de dichas anomalías sucedieron en reposo o en hiperventilación.

Por último, ninguno de los enfermos que recayeron ingerían fármacos potencialmente convulsivantes al momento de recaer.

RESULTADOS

Sexo y antecedente de epilepsia en la Familia: No se observó diferencia importante entre hombres y mujeres con respecto a las recaídas, puesto que 14 de 50 niños (28%) recayeron y 10 de 41 niñas (24,4%) tuvieron esa misma evolución. A su vez de 39 enfermos que tenían entre sus familiares de primer grado, alguno con epilepsia, volvieron a tener crisis 11 (28,2%), en tanto que aconteció eso en 12 (25,5%) de 47 pacientes que no tenían epilépticos en sus familias. En 5 niños no se pudo obtener la información de epilepsia familiar. Ninguna diferencia se observa entonces entre ambos grupos de niños.

Edad de comienzo de las convulsiones: Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo al inicio de sus crisis; desde después del período de recién nacido hasta los dos años de vida (50 niños) y desde los tres años a los once (41 pacientes). Los respectivos porcentajes de recaídas fueron 22% (11 enfermos) y 31,7% (13 niños). Aunque se aprecia una mayor tendencia a recaer en los niños mayores, la diferencia no resultó significativa ($\chi^2 = 2.42$ $p > 0.05$). Por otra parte, de los 10 niños menores de un año que conformaban el grupo, recayeron 2 y 8 no lo hicieron. Se observa así que los lactantes menores no recaen más frecuentemente que en el grupo total.

Forma de la Crisis: Ninguno de 4 enfermos con crisis ocasionales recayó. A su vez el 29,5%¹⁸ de 61 niños portadores de epilepsia volvió a presentar crisis, en tanto que el 23%⁶ de 26 pacientes que tuvieron una crisis previa al tratamiento lo hizo. La diferencia entre los dos últimos grupos no es significativa ($\chi^2 = 0,37$ $p > 0,05$).

Tipo de Crisis: De 75 niños con crisis generalizadas recayeron 19 (25,3%). A pesar que ningún enfermo con crisis focales volvió a presentar episodios, de 13 pacientes que tenían crisis generalizadas y focales recayó un 38,5%, es decir 5 niños. Si bien es cierto que existe una mayor tendencia a las recaídas de este último grupo, la diferencia no es significativa ($\chi^2 = 2.06$ $p > 0.05$).

Organicidad: El 27,3%⁶ de 22 enfermos orgánicos recayó en tanto que el 26,6%¹⁷ de 64 pa-

cientes no orgánicos volvió a tener crisis. Aparece claro, que no hay relación entre organicidad y recaídas. En 5, el factor orgánico no pudo ser aclarado.

Severidad de las Crisis: Antes de iniciar el tratamiento, 54 niños presentaron de 1 a 2 crisis. De este grupo, recayeron 13 (24,1%). A su vez 26 enfermos tuvieron 3 o más episodios. De ellos, 7 (26,9%) volvieron a tener crisis. No se pudo obtener información en 10 niños y de este análisis fue excluido un enfermo portador de ausencias simples. No se observó diferencia significativa ($\chi^2 = 2.20$ $p > 0.05$) entre los dos grupos estudiados. Por otra parte, durante el tratamiento (Tabla 1), 69 pacientes no tuvieron nuevas crisis, a pesar que 16 (23,2%) recayeron al final de él. 15 niños presentaron 2 o más episodios en tratamiento, de estos, 7 (46,7%) recayeron. En dos enfermos, la información correspondiente no fue posible de obtener. Y de 5 pacientes que presentaron una crisis durante el tratamiento, ninguno recayó. Se observa que el hecho de tener 2 o más episodios durante el tratamiento es un factor predictivo de recaídas ($\chi^2 = 4.20$ $p < 0.05$).

Tabla 1.

91 Niños con Crisis Epilépticas
Recaídas y frecuencia de crisis
durante el tratamiento

	Recaídas %	No recaídas %	Total
0 Crisis	16 23.2 +	53 76.8	69
1 Crisis	—	5	5
2 ó + Crisis	7 46.7 +	8 53.3	15
No datos	1	1	2
Total	24	67	91
	(+) $\chi^2 = 4.20$ $p < 0.025$		

Trastornos Cognitivos y de la Conducta: el 37,9%¹¹ de 29 niños que presentaron una alteración (Tabla 2) volvieron a tener crisis, en tanto que el 21%¹³ de 62 pacientes que no tuvieron esas alteraciones, recayó. La diferencia entre ambos grupos es significativa ($\chi^2 = 2.96$ $p < 0.05$).

Tabla 2.

91 Niños con Crisis Epilépticas
Recaídas y trastornos cognitivos
y de la conducta

	Recaída %	No recaída %	Total
Con Trastorno	11 37.9 +	18 62.1	29
Sin Trastorno	13 21.0 +	49 79.0	62
Total	24	67	91
	(+) $\chi^2 = 2.96$ $p < 0.05$		

Electroencefalograma: 30 pacientes tuvieron EEG anormal. De ellos recayeron 10 (33,3%). Un

enfermo mostró un foco mixto, 6 tenían actividad paroxística generalizada lenta, en 2 esta actividad fue irritativa y uno la tuvo mixta. A su vez en 20 niños, que también presentaron EEG anormal, pero que no recayeron, se encontró que 1 tenía un foco irritativo, 15 exhibieron actividad paroxística generalizada lenta, 3 la tenían irritativa y uno la tuvo mixta. 40 enfermos no mostraron alteraciones electroencefalográficas, de ellos recayó el 35%¹⁴. Se observa que no existe diferencias entre los niños con EEG anormal y normal con respecto a las recaídas.

DISCUSION

A pesar que la muestra de la presente investigación¹ es, a diferencia de las de otros autores, muy homogénea²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷, parece posible determinar algunos factores que ayudan a predecir las recaídas.

Está demostrado, sin que hasta ahora se haya probado lo contrario²⁻³⁻⁴⁻⁵, que el sexo y los antecedentes de epilepsia en la familia no tienen relación con las recaídas, como ocurre en esta comunicación. Hacen excepción las convulsiones febriles⁸, la epilepsia del Pequeño mal⁹ y las crisis epilépticas que ocurren por primera vez⁹⁻¹⁰, en los cuales los antecedentes de epilepsia en la familia son variables de peor pronóstico.

Algunos autores han demostrado que las epilepsias que se inician antes de los dos años de vida⁴, recaen significativamente más que aquellas que comienzan posteriormente. En la presente investigación los grupos etarios se organizaron igual que en dicha publicación⁴ y no fue posible confirmar los hallazgos de esos autores. Al contrario, a pesar que la diferencia no fue significativa, se observó mayor tendencia a recaer en los niños de 3 a 11 años de edad, como también ha sido demostrado por otros investigadores². En otras series de niños³⁻⁵ tampoco se han encontrado diferencias significativas en la relación de las recaídas con la edad de comienzo, como asimismo en las que incluyen niños y adultos¹¹⁻¹², salvo en una investigación⁷. Es posible que tan contradictorios resultados se deban al tipo de crisis y de epilepsia con que debutaron los pacientes, más que a la edad misma.

A diferencia de las investigaciones emprendidas por la mayoría de los autores, el grupo de niños estudiados en este trabajo, no está formado exclusivamente por pacientes epilépticos¹³ sino también por enfermos con crisis únicas y ocasionales. Los enfermos epilépticos presentaron un porcentaje de recaídas (29,5%) que no difiere mucho del grupo total (26,4%)¹, ni tampoco del señalado por la mayoría de los autores¹. No obstante dichos pacientes tienen una mayor tenden-

cía a recaer que aquellos que presentaron una sola crisis antes del tratamiento (23%), a pesar que la diferencia no es significativa. Esto último puede tener cierta importancia pues indica que un episodio único, incluso bajo un prolongado tratamiento tiene un 23% de posibilidades de repetirse, lo cual plantea ciertas dudas acerca de la benignidad de un episodio epiléptico aislado. Probablemente existan algunos factores capaces de predecir las recaídas en dichos enfermos, pero que no fueron estudiados en esta investigación.

Los pacientes con crisis generalizadas tienden a recaer menos (25%) que aquellos con las llamadas crisis mixtas (generalizadas y focales) (38,5%). A pesar de existir una positiva correlación, la diferencia no es significativa. Similares resultados han sido comunicados por otros autores⁴. Algunos han podido demostrar, sin embargo, que significativamente las crisis de Gran mal tienen mejor pronóstico que los episodios sicomotores y jacksonianos. Cuando se analizan series en las cuales figuran niños y adultos, en esta perspectiva, los resultados son también contradictorios²⁻³⁻⁵⁻⁷⁻¹¹⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶. Ninguno de los 3 niños con crisis focales de nuestro estudio recayó. Es un número demasiado pequeño como para extraer conclusiones y la forma electroclínica no fue analizada. Sin embargo no se debe olvidar que ciertos tipos de crisis focales¹⁷ y algunas formas de epilepsias parciales¹⁸ tienen un buen pronóstico.

Los enfermos orgánicos de este trabajo no recaen más que los que no lo son. Otros autores⁵, sin haber definido el concepto de organicidad, han obtenido resultados semejantes. Sin embargo, cuando el criterio de organicidad se restringe a retardo mental, alteración neurológica dependiente de daño de primera neurona³⁻⁴ o ambos, un significativo mayor número de niños orgánicos recaen. Dentro del grupo de niños orgánicos del presente trabajo hubo 4 con trastornos de aprendizaje específico, sólo 5 tenían retardo mental y 20 exhibían antecedentes de alteración pre, peri o postnatal (algunos tenían más de una característica), y ninguno signos de daño de primera neurona. Si se piensa que los trastornos del aprendizaje son fundamentalmente maduracionales y que la información acerca de alteraciones en relación a la gestación y el parto fue dada verbalmente por las madres, se explica la diferencia entre los resultados aquí presentados y los de otros autores³⁻⁴⁻¹².

Una forma de determinar la severidad de las crisis epilépticas es analizar la frecuencia de los episodios antes de iniciar el tratamiento medicamentoso³⁻⁴. No se observa una significativa diferencia al dividir el grupo de niños entre los que tuvieron 2 o más crisis de los que presentaron 3 o

más. Dos investigaciones en niños³⁻⁵ confirman los hallazgos del presente trabajo y en una de ellas³ también fueron excluidos para este análisis las ausencias de Pequeño mal y los espasmos masivos. Otros investigadores⁷, en series que incluyen niños y adultos han obtenido como aquí resultados similares. Sin embargo cuando los niños tienen más de seis crisis de Gran mal previos al tratamiento⁴, recaen significativamente más que aquellos que presentan un menor número de episodios, correlación que también ha sido encontrada por otros autores¹⁹.

No muchos enfermos recaen durante el tratamiento²⁰, pero los que vuelven a tener 2 o más crisis mientras están recibiendo la medicación, recaen al final de ese período significativamente más que aquellos en los cuales la enfermedad ha sido controlada desde el inicio de la terapia. De hecho, hay consenso en la literatura³⁻⁴ que cuando esta eventualidad ocurre, el pronóstico del cuadro en relación a las recaídas es más malo.

Los niños epilépticos presentan en porcentajes que van del 9 al 33% trastornos de tipo psiquiátrico²¹ y de acuerdo a algunos autores²², en dichos pacientes el control de su crisis es difícil y el no cumplimiento es frecuente²¹. No es extraño entonces, como ha sido demostrado en esta investigación que los pacientes con trastornos cognitivos y de la conducta recaigan significativamente más que aquellos que no los tienen.

Sorprendente resulta sin embargo, la ausencia en la literatura de alusiones en relación a esta variable. Los resultados obtenidos aquí no pueden ser considerados como definitivos, pues el grupo de niños portadores de dichos trastornos, resultó ser muy heterogéneo y por que además es imposible determinar con precisión si las alteraciones cognitivas y de la conducta de los pacientes se debieron o no al efecto de los anticonvulsivos²³⁻²⁴⁻²⁵⁻²⁶.

El EEG en los niños está estrechamente ligado al estado maduracional de su sistema nervioso central y su expresión correlacionada con la edad²⁷. Estos y otros factores deben ser tomados en cuenta al analizar el EEG en los niños²⁸. Por otra parte, el número de EEG y las condiciones en las que se realiza el examen (sueño, vigilia y métodos de provocación)²⁷⁻²⁸ son variables que influyen en el resultado. Teniendo en mente estas consideraciones, podría ser explicable la falta de diferencia significativa encontrada en la presente publicación entre anormalidad electroencefalográfica y recaídas, hecho que también ha sido mencionado por otros autores³. También en adultos esta ausencia de correlación ha sido comunicada¹⁵⁻²⁹. Sin embargo, otros investigadores han demostrado que la actividad irritativa y las lentitudes paroxísticas incrementan en forma signifi-

cativa las probabilidades de recaída cuando ocurren esas alteraciones del EEG al final del tratamiento⁴⁻⁵, así como también cuando se observa un franco empeoramiento de los ritmos eléctricos del paciente antes de suprimir la medicación³⁰. A pesar de no existir unanimidad, la opinión generalizada es que las alteraciones focales y los paroxismos irritativos son importantes predictores de recaídas⁴⁻⁵⁻⁶⁻¹¹⁻¹⁴⁻¹⁷⁻³⁰⁻³¹⁻³².

Como se ha apreciado a lo largo de esta discusión, no hay acuerdo entre los diversos autores acerca de cuales son los factores de pronóstico en los niños con crisis epilépticas, sean éstos significativos o simples correlaciones. Es probable que este hecho esté en relación a que las poblaciones estudiadas y la metodología empleada son diferentes. Es posible también que no sea el estudio de variables aisladas sino el análisis multifactorial, el que dé la clave para predecir las recaídas, pero tampoco hay unanimidad cuando dicha metodología es empleada³⁻⁴.

La decisión de suspender la medicación a un paciente está naturalmente basada en las características propias del enfermo, pero se debería tener presente que la longitud del tratamiento no parece estar relacionado con las recaídas¹, que existe un alto número de niños chilenos con epilepsia (2.7%)³³, que el tratamiento tiene un costo económico y social³⁴ y que los medicamentos no son inocuos³⁵⁻³⁶⁻³⁷.

Por lo anterior y porque algunos enfermos tienen factores significativamente predictores de recaídas y otros pacientes no los tienen, es que sería aconsejable no tratar a todos los enfermos por igual tiempo, sino que aquellos con bajo riesgo de recaídas deberían recibir medicación por lapsos más breves⁴⁻³⁸, que los generalmente recomendados.

RESUMEN

En un grupo de niños con crisis epilépticas se estudian los posibles factores predictivos de recaídas. Se encontró que aquellos que durante el tratamiento repiten dos o más crisis y aquellos con rastornos cognitivos y de la conducta recaen con mayor frecuencia en un porcentaje estadísticamente significativo en relación a los que no acusan estos problemas.

Otras características aparentemente no influirían en la incidencia de las recaídas. Ejemplo de éstos son: edad, sexo y antecedente familiar de epilepsia, lo que concuerda con el hallazgo de otros autores.

Un tercer grupo de factores (incluidas las crisis mixtas, y epilepsia) se asoció a una mayor frecuencia de recaídas, pero dicha correlación, a

diferencia de lo comunicado por otros autores, no resultó significativa.

REFERENCIAS

- ¹ Devilat, M., Germain, L. y Valenzuela, B.: Pronóstico a largo plazo en 91 niños con crisis epilépticas tratados por 5 años. *Rev. Chil. Pediat.* Vol. 54 (5) 1983. (En Prensa).
- ² Hollowach, J., Thurston, D.L. and O'Leary, J.: Prognosis in childhood epilepsy. Follow-up study of 148 cases in which therapy had been suspended after prolonged anticonvulsant control. *New England J. Med.* 286: 169, 1972.
- ³ Hollowach, J., Thurston, D. L., Hixon, B. B. and Keller, A. J.: Prognosis in childhood epilepsy. Additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. *New Engl. J. Med.* 306: 381, 1982.
- ⁴ Emerson, R., D'Souza, B.J., Vinig, E. P., Holden, K. R., Mellitts, E. D. and Freeman, J. M.: Stopping medication in children with epilepsy. Predictors of outcome. *New Engl. J. Med.* 304: 1125, 1981.
- ⁵ Groh, C.: Zur Frage der Heilbarkeit Kindlicher Epilepsien. *Wien Klin. Wochenschr.* 87: 1, 1975.
- ⁶ Otter-Daurella, L., Otter F.-V. L. and Parnies, R.: Clinical therapeutic and social status of epileptic patient without seizures for more than five years. In: Penry, J.K. (Ed.): *Epilepsy, The Eighth International Symposium*. Raven, New York, 1977, pp. 69.
- ⁷ Janz, D.: In tema di remissione e di ricomparsa di crisi durante e dopo il trattamento farmacologico dell'epilessia. *Boll. Lega It. Epil.* 39: 95, 1982.
- ⁸ Nelson, K. B. and Ellenberg, J. H.: Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 61: 720, 1978.
- ⁹ Sato, S., Dreifuss, F.E. and Penry, J. K.: Prognosis factors in absence seizures. *Neurology* 26: 788, 1976.
- ¹⁰ Hauser, W. A., Anderson, V. E. and Loewenson, R. B.: Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *New Engl. J. Med.* 307: 522, 1982.
- ¹¹ Juul-Jensen, P.: Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant therapy in patients with epileptic seizures. *Epilepsia* 5: 532, 1964.
- ¹² Annegers, J.K., Hauser, W.A. and Elveback, L.R.: Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 20: 729, 1979.
- ¹³ Gastaut, H.: Diccionario de epilepsia. Parte I: Definiciones. Organización Mundial de la Salud, Suiza, 1973. pp. 47.
- ¹⁴ Otter-Daurella, L. and Marquez, J.: Survey of 100 epileptics who have not seizures for ten years or more. *Epilepsia* 13: 161, 1972.
- ¹⁵ Janz, D. and Sommer-Burkhardt, E. M.: Discontinuation of antiepileptic drugs in patients with epilepsy who have been seizure-free for more than two years. In: Janz, D. (Ed.) *Epileptology*. Thieme Raven Press, New York, 1977, pp. 228.
- ¹⁶ Janz, D., Kern, A., Mossinger, H. J. und Puhlmann, U.: Rückfall - Prognose nach Reduktion der Medikation bei Epilepsiebehandlung. In: Remschmidt, H., Rentz, R. and Jungmann, J. (eds.): *Epilepsie*, 1981. (Im Verlag).
- ¹⁷ Roger, J., Dravet, C., Menéndez, P. et Bureau, M.: Les epilepsies partielles de l'enfant - evolution et facteurs de pronostic. *Rev. E.E.G. Neurophysiol.* 11: 431, 1981.

- 18 Heycoop ten Ham, M. W.: Complete recovery from epilepsy? *Huisarts en wetenschap*. 23: 309, 1980.
- 19 Todt, H.: Zu Spätprognose Kindlicher Epilepsie – Ergebnisse einer prospektiven Längsschnittstudie. *Dtsch. Gesundh. Wesen* 36: 2012, 1981.
- 20 Devilat, M. y Taha, L.: Epilepsia infantil criptogenética. I. Aspectos clínicos y asistenciales, electroencefalografía y tratamiento. *Pediatría (Santiago)* 21: 204, 1978.
- 21 Devilat, M. y Taha, L.: Epilepsia infantil criptogenética. II. Rendimiento escolar y aspectos psiquiátricos. *Pediatría (Santiago)* 21: 208, 1978.
- 22 Holdsworth, L. and Whitmore, K.: A study of children with epilepsy attending ordinary schools. I. Their seizure patterns, progress and behaviour in school. *Develop. Med. Child. Neurol.* 16: 746, 1974.
- 23 Camfield, C.S., Chaplin, S., Doyle, A., Shapiro, S. J., Cummings, C. and Camfield, P. R.: Side effects of phenobarbital in toddlers: behavioral and cognitive aspects. *J. Pediatr.* 95: 361, 1979.
- 24 Trimble, M. and Corbett, J.: Anticonvulsant drugs and cognitive function. In: Wada, J.A. and Penry, J.K. (eds.): *Advances in Epileptology*. Raven Press, New York, 1980, pp. 113.
- 25 Trimble, M. Thompson, P. J. and Huppert, F.: Anticonvulsant drugs and cognitive abilities. In: Canger, R., Angeleri, F. and Penry, J.K. (eds.): *Advances in Epileptology*. Raven Press, New York, 1980, pp. 199.
- 26 Marzuca, N.: Efectos de los anticonvulsivantes sobre el coeficiente intelectual. Servicio de Neurología y Psiquiatría. Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago de Chile. (Comunicación personal) 1982.
- 27 Tsuboi, T.: Correlation between EEG abnormality and age in childhood. *Neuropädiatrie* 9: 229, 1978.
- 28 Dumermuth, G.: *Elektroencephalographie im Kindesalter*. Thieme, Stuttgart, 1976, S. 20.
- 29 Overweg, J., Rowan, A.J., Binnie, C.D., Oosting, J. and Nagelkerke, N.J.D.: Prediction of seizure recurrence after withdrawal of antiepileptic drugs. In: Dam, M., Gram, L. and Penry, J.K. (eds.): *Advances in Epileptology*. Raven Press, New York, 1981, pp. 503.
- 30 Foerster, Ch. and Schmidberger, D.: Prognostische Wertigkeit von EEG-Verlaufsuntersuchungen bei Kindern mit Anfallsrezidiven nach Absetzen der antikonvulsiven Therapie. In: Doose, H. und Gross-Selbeck, G. (eds.): *Epilepsie 1978*. Thieme, Stuttgart, 1979, S. 252.
- 31 Strobo, R. R. J.: Prognosis in convulsive disorders. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1: 216, 1959.
- 32 Rowan, A. J., Overweg, J., Sadikoglu, S., Binnie, C. D., Nagelkerke, N. J. D. and Hunteler, E.: Seizure prognosis in long-stay mentally subnormal epileptic patients: interrater EEG and clinical studies. *Epilepsia* 21: 19, 1980.
- 33 Ciofalo, N., Kirschbaum, A., Fuentes, A., Cordero, M. L. and Madsen, J.: Prevalence of epilepsy in children of Melipilla, Chile. *Epilepsia* 20: 261, 1979.
- 34 Devilat, M., Germain, L. y Valenzuela, B.: Seguimiento a mediano plazo de niños tratados por 5 años por convulsiones. Reunión mensual de la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia. Santiago de Chile 2 de Junio de 1983.
- 35 Reynolds, E. H.: Chronic antiepileptic toxicity: a review *Epilepsia* 16: 319, 1975.
- 36 Rating, D., Jaeger, E., Pattberg, B., Engelke, K., Beckmannagetta, G. und Helge, H.: Antiepileptika während der Schwangerschaft und Kindesentwicklung. In: Doose, H. und Gross-Selbeck, G. (eds.): *Epilepsie 1978*. Thieme, Stuttgart, 1979, S. 240.
- 37 Janz, D.: Über das Risiko von Missbildungen und Entwicklungsstörungen bei Kindern von Eltern mit Epilepsie. *Nervenarzt* 50: 555, 1979.
- 38 Gordon, N.: Duration of treatment for childhood epilepsy. *Develop. Med. Child. Neurol.* 24: 84, 1982.