

FACTORES DE RIESGO PARA EPILEPSIA DESPUES DE UNA PRIMERA
CRISIS NO PROVOCADA EN LA EDAD PEDIATRICA EN EL HOSPITAL
MILITAR CENTRAL (2005-2008).

AUTOR:
IVES VILLAMIZAR SCHILLER

ASESOR TEMATICO Y COORDINADOR DE PROYECTO:
DRA. EUGENIA ESPINOSA GARCIA

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
POST GRADO NEUROLOGIA INFANTIL

Tabla de Contenido

Resumen Abstract.

Introducción

1. Marco Teórico

2. Problema

3. Justificación

4. Objetivos

4.1 Objetivos Generales

4.2 Objetivos específicos

5. Consideraciones Éticas

5.1 Dilemas éticos

5.2 Declaración de existencia de conflictos de interés

6. Metodología

6.1 Tipo de estudio

6.2 Población

6.3 Criterios de Inclusión

6.4 Criterios de Exclusión.

6.5 Procedimiento de recolección de información

6.6 Procedimiento de recolección y análisis de la muestra

6.7 Variables a evaluar

6.8 Análisis

7. Resultados

8. Discusión

9. Conclusiones

10. Recomendación

RESUMEN

las primeras crisis no provocadas son un motivo de consulta altamente preocupante en los servicios de urgencias y en la consulta externa de Neuropediatría, existiendo en muchos casos la duda con respecto al inicio de medicación, así como la aparición de nuevas crisis futuras y epilepsia, en el presente estudio se analizan los pacientes que consultan por urgencias o por la consulta externa de Neuropediatría (HOSPITAL MILITAR CENTRAL) por una primera crisis no provocada siendo estos seguidos clínicamente por un periodo mínimo de 6 meses y máximo de 3 años. Se determinara que factores de riesgo se encuentran asociados con epilepsia futura. La recurrencia de una segunda crisis ocurre en el 32% de los pacientes, siendo el primer mes el de mayor presentación de una segunda crisis (35%). Todos los pacientes recurren en el primer año de seguimiento. Los factores de riesgo asociado a epilepsia encontrados son: el antecedente familiar de epilepsia, el antecedente de retardo del Neurodesarrollo, la presencia de crisis focal y la anormalidad del electroencefalograma posterior a la primera crisis. Estos resultados están de acuerdo con los factores de riesgo encontrado en los estudios internacionales similares.

PALABRAS CLAVE

Primera crisis no provocada, epilepsia, anormalidad del Neurodesarrollo, historia familiar de epilepsia, anormalidades electroencefalográficas.

ABSTRACT

the first unprovoked seizures are a cause for great concern consultation in the emergency department and in the outpatient of pediatric neurology service, existing in many cases the doubt of regarding initiation of medication as well as the presentation of new seizures in the future and epilepsy, the present study analyzed patients who present in emergency service or in the consultation of the pediatric neurology department. (CENTRAL MILITARY HOSPITAL) for a first unprovoked seizure, these being followed clinically for a minimum period of 6 months and maximum of 3 years. is determined that risk factors are associated with epilepsy in the future. The recurrence of a second seizure occurs in 32% of patients, the first month has the highest presentation of a second crisis (35%). All patients present a second seizure in the first year of monitoring. In our population the Risk factors associated with epilepsy that we found was: family history of epilepsy, history of Neurodevelopmental delay, the presence of focal seizure and EEG abnormality after the first crisis. These results are consistent with the risk factors found in similar international studies.

KEY WORDS

First unprovoked seizure, epilepsy, abnormal neurodevelopmental, family history of epilepsy, electroencephalographically abnormality.

PRIMERA CRISIS CONVULSIVA NO PROVOCADA EN PEDIATRIA

1. Marco teórico.

Introducción.

Las crisis convulsivas no provocadas hacen referencia a episodios convulsivos que ocurren en ausencia de algún factor precipitante o alguna condición clínica potencialmente responsable ó más allá del intervalo de tiempo estimado para la ocurrencia de una crisis convulsiva sintomática (1). Un único episodio es definido por la ocurrencia de una crisis convulsiva aislada o a varias crisis dentro de las 24 horas posteriores al primer episodio convulsivo en personas mayores de 1 año (1). Aquellas crisis convulsivas en las cuales se logra identificar un factor causal o etiológico, sistémico o neurológico, incluyendo alteraciones estructurales, son denominadas crisis sintomáticas (2). El diferenciar un episodio convulsivo como sintomático o no provocado tiene implicaciones en cuanto al riesgo de recurrencia, pronóstico y mortalidad (1), por lo cual es muy importante una completa evaluación individual, que incluye un completo examen físico, neurológico, y estudios, como las Neuroimagenes y el electroencefalograma (EEG) con el fin de identificar alguna etiología plausible. Las crisis convulsivas no provocadas pueden presentarse en forma de único episodio o presentar recurrencias (3), las cuales son vistas en cerca de la mitad de los pacientes que experimentan un primer episodio (4,5). Las crisis convulsivas y la epilepsia son patologías que generan gran controversia en pediatría, debido a los múltiples interrogantes y mitos que surgen en los padres, cuidadores y todas las personas alrededor de un infante afectado por un episodio convulsivo (5).

Las crisis convulsivas se dividen en dos grandes grupos las provocadas y las no provocadas motivo de esta revisión., Las provocadas a su vez se dividen en sintomáticas agudas cuando existe un factor endógeno agudo que explica su manifestación convulsiva dentro de los cuales está: la neuroinfección, el desequilibrio hidroelectrolítico, la hipoxia, y los tumores cerebrales entre otras. Las

crisis provocadas a su vez pueden deberse a factores exógenos denominándose reactivas dentro de los cuales se encuentran la fiebre, el trauma cráneo encefálico, la foto estimulación y la privación de sueño entre otras (6,7).

La definición de epilepsia se encuentra bajo una gran controversia, dado que algunos estudios muestran que las implicaciones y el curso clínico posterior a dos episodios convulsivos ocurridos en días diferentes ó a dos crisis ocurridas en el mismo día con completa recuperación entre ellas, no difieren significativamente (5,6).

Por lo cual se debería comprender a la epilepsia como dos crisis convulsivas con completa recuperación entre ellas, sin importar si ocurren en el mismo día. Pese a toda la controversia, actualmente se prefiere considerar que dos crisis convulsivas ocurridas en el mismo día como un episodio único, lo cual llevaría a entender la epilepsia, como 2 ó más episodios convulsivos no provocados con una diferencia en tiempo mayor a 24 horas entre estos (6,7).

Las crisis convulsivas no provocadas han sido clasificadas como criptogenicas, situación en la cual no se conoce la causa, sintomáticas remotas, relacionadas con alteraciones o lesiones cerebrales antiguas, ó idiopáticas, caso en el que se considera una probable alteración genética subyacente (6,7).

Diversos estudios aportan una sustancial evidencia científica que permite el mejor entendimiento de muchos aspectos relacionados con una primera crisis convulsiva no provocada, y que además permite la realización de recomendaciones racionales, tanto para el diagnóstico, tratamiento y demás aspectos de la enfermedad.

Incidencia.

Se estima que cerca del 10% de la población mundial tendrá por lo menos un episodio convulsivo durante su vida, ocurriendo al menos la mitad de estos episodios en la infancia y adolescencia (8,9), siendo el primer año de edad, el Periodo de mayor riesgo de presentación de crisis convulsivas (9). Los episodios simples no provocados, en general, pueden afectar 23 a 61 por 100.000 personas

año, predominando en hombres, infantes menores de 12 meses y en adultos mayores de 65 años (9). El comportamiento visto al evaluar todas las crisis convulsivas no provocadas (únicas y recurrentes), es en general más homogéneo entre las diferentes poblaciones estudiadas, encontrando una incidencia entre 50 a 70 por 100.000 personas por año. Sin embargo se debe considerar que estas cifras podrían estar subestimadas, ya que son poco los estudios que evalúan este indicador epidemiológico, en parte, debido a que estos estudios

Necesitan seguimientos muy prolongados y presentan dificultades técnicas importantes (8).

El estudio de Rochester, MN, un estudio de cohorte, retrospectivo, encontró una incidencia de crisis convulsivas no provocadas de 63 por 100.000 personas año y una incidencia de epilepsia de 48 por 100.000 personas año (3,10). En el estudio United Kingdom, que involucro 13 centros clínicos se reportó una incidencia de crisis convulsivas no provocadas de 57 por 100.000 personas año, mientras la incidencia de crisis únicas no provocadas fue de 11 por 100.000 personas año y de epilepsia fue de 46 por 100.000 personas año (3). En uno de los estudios realizados con mayor seguimiento (50 años), la incidencia ajustada por edad de una primera crisis convulsiva no provocada fue de 61 por 100.000 personas año, que es aproximadamente 33% mayor que la incidencia de epilepsia encontrada en la misma población (3). En Islandia la incidencia de las crisis convulsivas no provocada reportadas fue de 56.8 por 100.000 personas año y la incidencia de crisis convulsivas no provocadas simples de 23.5 por 100.000 personas año, mientras la incidencia de epilepsia fue de 33.3 por 100.000 personas año. La incidencia en hombres para crisis no provocadas fue de 24.4 vs 22.5 por 100.00 personas año en mujeres. Al evaluar grupos de edades, se determino una incidencia de 130.2 por 100.000 personas año en pacientes menores de 12 meses y de 110.5 por 100.000 personas año en pacientes de 65 años o mayores para crisis convulsivas no provocadas (3). En este estudio la incidencia de crisis simples no provocadas fue similar a la incidencia de epilepsia hasta los 64 años de edad, después de lo cual, la incidencia de epilepsia excedió a la incidencia de

crisis no provocadas simples. En Londres se estima una incidencia de 57 por 100.000 personas año, para todas las crisis convulsivas no provocadas y de 11 por 100.000 personas por año para las crisis no provocadas simples (4). En Suecia estas cifras fueron muy similares, siendo de 60 por 100.000 personas año y 46 por 100.000 personas en Suiza (6,7). En el análisis por edades, se ha documentado claramente una mayor incidencia en la población menor de 1 año de edad y en mayores de 65 años, siendo este un hallazgo consistente en los diferentes estudios realizados.

Mortalidad.

Los estudios sobre mortalidad secundaria a crisis convulsivas no provocadas, son escasos en parte debido a las mismas razones dadas para los estudios de incidencia. A pesar de esto, algunos estudios han sido llevados a cabo, una cohorte retrospectiva norteamericana llevada a cabo en niños y adultos con un primer diagnóstico de epilepsia determinó tasas estandarizadas de mortalidad (SMR) de 2.3 en pacientes que experimentan una crisis convulsiva no provocada simple (95% CI 1.5-3.3). En una cohorte retrospectiva en Islandia no hubo aumento en la SMR entre los pacientes que experimentaron un episodio convulsivo único (5), mientras en un estudio poblacional francés en niños y adultos con crisis a febriles, mostró una SMR de 4.1 para crisis no provocada, además de evidenciar aumento de la mortalidad con las crisis sintomáticas remotas y las crisis sintomáticas agudas (9). En este estudio no se reportaron muertes entre los pacientes con crisis idiopáticas y la mortalidad no se incremento en los pacientes con crisis criptogenicas. Las tasas de mortalidad reportadas son mayores en casos de crisis convulsivas sintomáticas y posteriores a estatus epiléptico (5). Un estudio de mortalidad a 30 días, después de un primer episodio de estatus epiléptico, encontró una mortalidad del 19% (2).

Los pacientes que experimentan una nueva crisis convulsiva no provocada tienen SMR de 2.3 a 4.1 acorde a la población estudiada (9).

En general los estudios han reportado tasas estandarizadas de mortalidad para individuos que experimentan una crisis convulsiva no provocada simple, 2 a 3 veces mayores comparados con la población general. Sin embargo todos estos resultados encontrados no han sido claramente validados por otros estudios con diseños y metodologías similares (9). Lo que parece estar bien definido, es la mayor mortalidad observada en los diferentes estudios a menores edades, y en pacientes que experimentan crisis convulsivas sintomáticas y posteriores a estatus epiléptico (9).

Recurrencia.

40 al 50% de los individuos que presentan una primera crisis convulsiva no provocada y continúan sin manejo anticonvulsivo, experimentan por lo menos una recurrencia dentro del primer año siguiente al primer episodio (10). Diversos estudios han encontrado tasas de recurrencia de 36 a 37 % durante los primeros 6 meses y de 43 a 45 % a los dos años siguientes al primer episodio. Un meta-análisis que incluyó un total de 13 estudios con 1930 pacientes, determinó el riesgo de recurrencia a dos años de 36 y 47% en estudios prospectivos y retrospectivos, respectivamente. El 90% de los individuos que presentan alguna recurrencia lo hace dentro de los dos años siguientes al primer episodio, siendo los primeros 12 meses posteriores al primer episodio convulsivo el periodo crítico en cuanto al riesgo de recurrencia (2).

Después de una segunda crisis no provocada, el riesgo de una tercera crisis no provocada ha sido estimado en 73% y el riesgo para una cuarta crisis en 76% (6).

Algunos factores podrían asociarse a mayor riesgo de recurrencias, siendo el factor más importante, el retraso en el inicio de medicación anticonvulsiva. El estudio multicéntrico Italiano, FIR.S.T se hallaron tasas de recurrencia de 7%, 8%, 17% y 25% a 3, 6, 12 y 24 meses en el grupo que recibió manejo anticonvulsivo inmediato, a diferencia del grupo en el que el manejo inmediato fue diferido, donde las tasas de recurrencia fueron de 18%, 28%, 41% y 51% en los mismos periodos

de tiempo (12,13). Lo cual en general representa una reducción en la tasa de recurrencia de 60% con el inicio temprano de medicación anticonvulsiva, por otro lado, el estudio MESS la diferencia entre uno y otro grupo a 6 meses, 2, 5 y 8 años fueron de 18%, 32%, 42% y 46% en el grupo de manejo inmediato comparado con 26%, 39%, 51% y 52% en el grupo del manejo diferido, encontrando que el inicio de medicación anticonvulsiva en forma temprana reducía el riesgo de recurrencia en 30% (12). Las diferencias en el riesgo de recurrencia entre los dos estudios podrían deberse a diferencias metodológicas y de diseño, sin embargo, reflejan un claro impacto en las tasas de recurrencias por el inicio temprano de medicación anticonvulsiva (11). Varios meta-análisis han mostrado en general una reducción del riesgo absoluto de 34% con el inicio de terapia anticonvulsiva (14).

Los dos factores más importantes, excluyendo el inicio temprano con medicamentos anticonvulsivos, son las anomalías electroencefalográficas, en especial si se trata de alteraciones epileptiformes y la presencia de alguna lesión cerebral documentada (11). En la revisión de Berg & Shinnar, el hallazgo de anomalías electroencefalográficas incrementó el riesgo relativo de recurrencia de 1.2 a 4.1. Las anomalías electroencefalográficas, pueden ser epileptiformes y no epileptiformes, siendo las dos asociadas a un mayor riesgo de recurrencia, sin embargo, el efecto dado por las alteraciones epileptiformes es mayor que el riesgo dado por alteraciones no epileptiformes (2,3). En el estudio MESS, los individuos que tuvieron un EEG normal y no presentaron anomalías durante el examen neurológico, tuvieron riesgo de recurrencia a 1, 2 y 4 años de 20%, 25% y 30% respectivamente y constituyeron el grupo de menor riesgo de recurrencia. En el estudio FIR.S.T no se encontró asociación entre estos factores y el riesgo de recurrencia. Pese a esto la mayoría de meta-análisis realizados al respecto muestran una clara relación entre los trazados anormales del EEG y el riesgo de recurrencia después de una primera crisis no provocada. Dentro de las alteraciones estudiadas, se ha dado especial importancia a la aparición de espigas interictales, especialmente si son focales (13). Otros factores, tales como, el estatus epiléptico, historia personal de crisis febriles, crisis convulsivas de inicio en el sueño y la historia familiar de epilepsia parecen

asociarse con mayor riesgo de recurrencia, sin embargo, aun no se ha establecido claramente esta asociación a diferencia de los tres factores anteriormente mencionados. La edad de aparición del primer episodio, el tipo de crisis y la aparición de crisis focales no parecen tener relación directa con el riesgo de recurrencia (7).

El riesgo de recurrencia después de una crisis convulsiva parece ser mayor cuando se trata de crisis sintomáticas remotas a diferencia de los casos de crisis convulsivas idiopáticas (6). En la revisión de Berg, el grupo que menor riesgo de recurrencia presento, fue el de crisis idiopáticas con EEG normal, siendo el grupo de mayor riesgo, el de crisis sintomáticas remotas y EEG anormal (2). En varios estudios se ha relacionado además las crisis secundariamente generalizadas con incremento en las tasas de recurrencias.

Evaluación diagnóstica.

Durante la evaluación diagnóstica de un paciente que presenta su primer episodio convulsivo, se debe realizar una exhaustiva anamnesis y examen físico, en primer lugar para evaluar si el episodio realmente corresponde a una crisis convulsiva. Adicionalmente se debe tratar de determinar la causa de este episodio, debido a las implicaciones que representa una etiología sintomática. A pesar de esto, es importante tener en cuenta que tanto la anamnesis, como el examen físico, incluyendo el examen neurológico, no permiten realizar un diagnóstico completamente fiable, excepto por la aparición de algunos signos como hiper-salivación, cianosis, mordedura de lengua y desorientación postictal, que orientan hacia el diagnóstico confiable de crisis convulsivas, además personas con graves alteraciones neurológicas pueden aportar un examen neurológico completamente normal (3). Se deben excluir otras patologías, especialmente trastornos paroxísticos, ejemplos de ellos, el síncope, migraña, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, ataques de pánico, alteraciones endocrinas, metabólicas y electrolíticas, además de trastornos del sueño y crisis psicógenas no epilépticas, y rara vez trastornos del movimiento, todas situaciones que podrían interpretarse de manera errónea como crisis convulsivas (3).

El EEG en vigilia y la MRI son parte esencial en la evaluación diagnóstica de una primera crisis convulsiva. El EEG puede sugerir la presencia de lesiones focales, además de orientar hacia el diagnóstico de un síndrome epiléptico específico (3). El papel fundamental del EEG en una primera crisis convulsiva es su relación con el riesgo de recurrencia. Después de una primera crisis convulsiva, aproximadamente el 50% de los pacientes presentan alteraciones electroencefalográficas. Un EEG realizado en las primeras 24 horas después de una crisis convulsiva tiene una gran probabilidad de detectar anomalías epiléptiformes, mientras que en los días siguientes esta probabilidad es mucho menor (15). Las alteraciones electroencefalográficas, en general, pueden ser clasificadas como enlentecimiento difuso, focal, o alteraciones epiléptiformes focales y difusas. En la cohorte de Van Donselaar y col, el riesgo de recurrencia fue de 83%, cuando se encontraban anomalías epiléptiformes, siendo de 41% al documentar anomalías no epiléptiformes y de tan solo 12% cuando el EEG es normal (8). La actividad epiléptica focal especialmente cuando se asocia a enlentecimiento focal lleva a un mayor riesgo de recurrencia (11).

Cuando se logra demostrar hallazgos anormales en el EEG, especialmente cuando se trata de actividad epiléptica focal es un excelente predictor de recurrencia (3,8). El EEG con privación de sueño además del EEG en sueño no tiene actualmente un valor claramente definido, sin embargo algunos estudios realizados sugieren la posibilidad de que estos exámenes aporten información complementaria y podrían ser de utilidad bajo ciertas circunstancias específicas, sin embargo su papel en una primera crisis convulsiva aun no ha sido demostrado convincentemente (3,8,11).

Por medio de las Neuroimágenes podemos detectar anomalías estructurales cerebrales hasta en la mitad de los adultos y en un tercio de los niños que presentan un episodio convulsivo. La MRI Cerebral tiene mayor sensibilidad que la TC Cerebral en el diagnóstico de condiciones epileptogénicas, siendo mandatorio su uso para la detección de alteraciones estructurales cerebrales, con el fin de evaluar el riesgo de recaída, y para guiar el manejo de pacientes con crisis criptogénicas y sintomáticas remotas. El rol de la MRI en la evaluación

diagnostica y pronostica de pacientes con epilepsia idiopática es menos definido. Finalmente la MRI no presenta ninguna superioridad comparada con la TC cerebral en situaciones de emergencia, por lo menos en la población pediátrica(3,8).

Por su alta sensibilidad y especificidad, la punción lumbar (PL) debe ser realizada en individuos con crisis convulsivas febriles asociadas a signos meníngeos. En menores de 6 meses, pueden presentarse infecciones del SNC, en ausencia de signos meníngeos, por lo cual en este grupo ante la presencia de alteración o deterioro del estado de conciencia se debe realizar la PL. En el caso de una primera crisis convulsiva a febril en mayores de 6 meses, la PL de forma rutinaria no aporta ningún beneficio (8).

La realización rutinaria de exámenes de tamizaje para evaluar condiciones metabólicas o tóxicas en pacientes con su primer episodio convulsivo raramente aportan datos positivos, excepto en los menores de 6 meses, donde puede ser frecuentemente detectada la hiponatremia. (8).

Tradicionalmente se han mencionado estos exámenes de tamizaje como evaluación rutinaria, lo cual deriva de estudios realizados en centros de emergencias, donde es más probable encontrar crisis convulsivas debido a algún factor precipitante, como intoxicación, deshidratación, consumo o suspensión de algunas sustancias. La academia americana de neurología al igual que la academia americana de médicos de emergencias, no recomienda el uso rutinario de estos exámenes de tamizaje, sugiriendo su realización en pacientes quienes los signos clínicos hagan sospechar un problema subyacente(8).

TRATAMIENTO

Como ya se mencionó, los beneficios del manejo con medicamentos anticonvulsivos en forma temprana tienen impacto en las tasas de recurrencia, sin embargo hay que tener en cuenta que estos son estudios poblacionales y al manejar una persona quien experimenta una crisis convulsiva, se debe realizar de forma individual. Esta es un área de la epilepsia y crisis convulsivas, que mejor ha sido estudiada, con un buen número de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones

sistemáticas y meta-análisis. La evidencia muestra un efecto diferencial de los medicamentos anticonvulsivos sobre las tasas de recurrencia, diferenciando este impacto, en grupos de bajo y de alto riesgo. El beneficio que aportan estos medicamentos es sobresaliente en los individuos con alto riesgo de recurrencias, sin embargo este efecto se diluye en pacientes en bajo riesgo, donde su impacto puede ser mínimo (12,16).

La evidencia actual muestra que el inicio temprano de medicación anticonvulsivos principalmente con carbamazepina o ácido valproico, en bajas dosis reduce la ocurrencia de crisis convulsivas en los siguientes 2 años, pero no modifica las tasas de remisión a largo plazo en sujetos con crisis únicas, o infrecuentes o en aquellos con crisis convulsivas con menor sintomatología. Este efecto benéfico se acompaña de efectos indeseables, que se equiparan al efecto positivo producido por el medicamento y se ve reflejado en una no mejoría de la calidad de vida a pesar de la remisión de las crisis convulsivas de estos pacientes. (12)

Por lo anteriormente mencionado, la decisión de iniciar manejo con medicamentos anticonvulsivos en pacientes con una primera, pocas o infrecuentes crisis convulsivas es difícil. Cada individuo al cual se le va a iniciar un manejo anticonvulsivo debe ser evaluado de forma individual, analizando el riesgo beneficio del uso de estos medicamentos(16).

Adicionalmente hay que tener en cuenta que los efectos favorables que con lleva el inicio temprano de medicamentos anticonvulsivos impactan en las tasas de recurrencia a 2 años, mientras el pronóstico para el desarrollo de epilepsia ó la probabilidad de remisión a largo plazo en niños y adultos no es alterado.

Los efectos adversos producidos por los anticonvulsivantes, no son infrecuentes y generalmente son poco reconocidos a pesar de la gravedad que pueden representar, dentro de estos efectos, se incluyen reacciones idiosincráticas y efectos teratógenos. Más allá de los efectos agudos, también se pueden presentar efectos a largo plazo, especialmente relacionados con deficiencias cognitivas y comportamentales en los infantes (13,17).

Una vez se ha confirmado el diagnóstico de crisis convulsivas, el inicio de la medicación anticonvulsiva se realiza en base al riesgo de recurrencia y la relación

riesgo-beneficio, a favor de los beneficios aportados por estos medicamentos, además de involucrar la decisión del propio paciente en todos los casos(17,18).

El tratamiento se debe iniciar también cuando la primera crisis convulsiva no provocada se ha caracterizado por un estatus epiléptico debido a que supone un riesgo alto de recurrencias.

Debido a la amplia gama de riesgos asociados con la prescripción de anticonvulsivantes, algunos expertos han agrupado todas estas reacciones en 3 grupos, el primero consistente en el riesgo de que el tratamiento no sea efectivo en la prevención de recurrencias, adicionalmente los cambios en el estilo de vida de estas personas pueden llevar a un deterioro en aspectos psicológicos, sociales y legales en la vida de las personas afectadas, un ejemplo de este compromiso son las restricciones en actividades de riesgo o que involucren riesgos de sufrir accidentes, tales como la conducción y las actividades laborales catalogadas como de peligro. Finalmente el tercer grupo de riesgos, comprende todas aquellas reacciones que pueden surgir producto del uso de estos medicamentos y que se relacionan directamente con el deterioro de la salud de las personas afectadas(17). Estos efectos adversos incluyen reacciones en piel, sistema hemato-poyetico, hígado, sistema cardiovascular y la función pancreática. Los efectos más comunes son los que involucran la piel de estas personas, pero a pesar de que los anticonvulsivantes sean los medicamentos que más frecuentemente se relacionen con severas reacciones cutáneas, el riesgo de síndrome de Steven Johnson y necrosis epidérmica tóxica es estimado entre 1 - 10 por 100.000 nuevos usuarios de carbamazepina, fenitoina y lamotrigina y es considerablemente menor para el ácido valproico. El riesgo de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes por el uso de medicamentos aromáticos, tales como la fenitoina, la carbamazepina y los barbitúricos, es alrededor de 1 en 1000 a 100000 exposiciones.(18)

Las reacciones hematológicas severas son muy raras. La carbamazepina tiene un riesgo estimado de 1: 200.000 para anemia aplásica 1:70,000 para agranulocitosis y 1: 450.000 para muertes asociadas con estos eventos. El riesgo de anemia aplásica es mucho mayor con felbamato 1:2000 a 1:37000 pero el

felbamato no es una opción en un paciente quien experimenta una crisis convulsiva única. (18).

En cuanto a la hepato-toxicidad, el medicamento mas frecuentemente involucrado es el acido valproico, sin embargo el riesgo de fatalidades por hepato-toxicidad o pancreatitis inducida por acido valproico es muy bajo en personas menores de 20 años, pero estos riesgos pueden ser tan altos como a en 500 en niños de 2 años o menos con trastornos neurológicos complejos que reciben combinación de terapias anti-convulsivas. Para niños mayores y adolescentes sin riesgos adicionales la incidencia de hepato-toxicidad inducida por acido valproico haz sido estimada en 1.370000 POR USO en monoterapia.(18)

Los efectos cardiacos, la fenitoina y la carbamazepina han sido ocasionalmente asociados con arritmias fatales o potencialmente fatales pero la incidencia de estas reacciones es extremadamente baja, particularmente en personas sin enfermedad cardiaca preexistente.(18).

2. PROBLEMA

Cuáles serían los factores de riesgos predictivos para epilepsia en la población pediátrica del Hospital Militar Central después de una primera crisis no provocada. Y si estos están acorde con los datos reportados en la literatura.

3. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

Las crisis únicas no provocadas CUNP son un motivo de consulta frecuente en las urgencias de Neuropediatría; así como en la consulta externa, La mayoría de estas crisis son episodios convulsivos dramáticos, Los niños que experimentan crisis parciales simples, complejas, ausencias y mioclonias usualmente acuden después de haber presentado múltiples episodios.

Siendo así las crisis tónico clónicas generalizadas y clónicas focales las que se manifiestan como CUNP.

Se ha estimado que menos del 50% de los niños que desarrollan epilepsia, inician como una crisis única, En un cuarto de los pacientes que se clasifican como crisis única se descubre evidencia de episodios previos menos severos (5).

Dos eventos en un periodo menor a 24 h. se consideran como uno solo pues se ha determinado que el riesgo no varía entre uno o dos eventos en este lapso de tiempo (6,7).

El diagnóstico diferencial incluyen múltiples desordenes pediátricos como el síncope, las parasomnias y las crisis disociativas.

La única recomendación con fuerte evidencia para el estudio de esta condición según AAN (Academia Americana de Neurología) es el EEG .que es útil en la determinación de un síndrome y/o la predicción de recurrencia especialmente cuando se encuentra puntas Inter-ictales focales (8).

La Resonancia Magnética Cerebral identifica anomalías en el 20 a 30 %, de los casos, requiriendo algún tipo de intervención en menos del 1% de estos.

En Colombia se desconoce las características de presentación de las crisis únicas no provocadas. Así como el lapso de presentación entre la primera y la segunda crisis, así como cuáles son los factores de riesgo asociados a presentación de una segunda crisis en nuestra población.

Este trabajo plantea determinar cuáles son los factores de riesgo que se asocian con la presentación de una segunda crisis no provocada, en la población pediátrica del hospital militar central.

El determinar dichos factores de riesgo le pueden permitir al pediatra y al Neuropediatra, determinar el uso o no uso de Fármacos anticonvulsivantes, así como la realización oportuna de métodos diagnósticos para establecer un adecuado pronóstico.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores de riesgo en la población pediátrica usuaria de la fuerzas militares que consulta al Hospital Militar central para el desarrollo de epilepsia después de presentar una primera crisis no provocada durante el periodo de enero del 2005 a marzo del 2008 .

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1. Realizar una caracterización clínica, semiológica y socio demográfico de los pacientes que presenten una primera crisis no provocada en la edad pediátrica.
- 2. Describir las características electroencefalográficas de los pacientes admitidos con el diagnostico de primera crisis no provocada en edad pediátrica.
- 3. Medir el lapso de tiempo entre la ocurrencia de la primera crisis y la segunda crisis en la población a estudio, lo cual configuraría el diagnóstico de epilepsia.
- 4. Determinar cuál es el rol de las Neuroimagenes para establecer un pronóstico de epilepsia en dicha población.
- 5.. Analizar en nuestra población a estudio que variables estarían asociadas como factores de riesgo para el diagnóstico de epilepsia.

5. CONSIDERACIONES ETICAS

5.1 DILEMAS ETICOS

En el presente estudio se analizaron las historias clínicas de los pacientes admitidos por urgencias y la consulta externa de neurología pediátrica , protegiéndose la identidad de los pacientes en todo momento , usándose como sistema de nominación el número de la historia clínica de admisión del HOSPITAL MILITAR CENTRAL. Previa autorización de la dirección del servicio de neurología pediátrica , no existiendo ningún tipo de intervención o riesgo generado por el estudio para la población pediátrica usuaria del HOSPITAL MILITAR CENTRAL .

5.2 DECLARACION DE EXISTENCIA DE CONFLICTO DE INTERESES

En el presente estudio no existe ningún tipo de conflicto de interés pues la presente investigación está motivada únicamente por una pregunta, que se formula dentro del servicio de Neurología Pediátrica , la cual se considera pertinente y útil para la validación del protocolo de enfoque diagnóstico el cual está fundamentado en la literatura mundial existente ,en el presente estudio no existe ningún tipo de apoyo o financiación por parte de la industria farmacéutica.

6. METODODOLOGIA

6.1 El presente estudio (analítico) se trata de una cohorte prospectiva en el que se incluyen 205 pacientes entre las edades de 6 meses a 15 años . con el diagnóstico de crisis única no provocada ,los cuales fueron seguidos por un periodo no menor a 6 meses y no mayor a 3 años .

6.2 siendo incluidos la totalidad de los pacientes que acudieron al servicio de urgencias y la consulta externa por la presentación de una primera crisis convulsiva en dicho periodo.

6.3, 6.4 Se analizaron aquellos que recurrían con una segunda crisis lo que configuraría el diagnóstico de epilepsia ;determinando así en estos los factores de riesgo para la presentación de dicho diagnóstico. Y se excluyeron todos aquellos paciente en los cuales el diagnóstico de primera crisis no provocada no fue validado por el especialista del servicio de neurología pediátrica o en el interrogatorio, se encuentra que existían crisis previas las cuales eran de características menos severas o sutiles dentro de los cuales se encontraron episodios sensitivos, disperceptivos, discognitivos o motores cortos no severos.

6.5 Los datos fueron recolectados en encuestas previamente aprobadas, donde se incluían las variables de interés, así como los datos del paciente edad y sexo, igualmente se anotó la fecha y semiología de la primera crisis , se está ocurren en vigilia o sueño, y si esta debuta como estatus epiléptico o no, se tuvieron en cuenta los antecedentes familiares para epilepsia y los antecedentes perinatales haciendo especial énfasis en hipoxia perinatal, prematurez, hipoglicemia neonatal e hiperbilirrubinemia neonatal . Se recolectaron los datos paraclínicos correspondientes a Neuroimagenes realizadas y el resultado del electroencefalograma posterior a la primera crisis.

En aquellos pacientes que presenta una segunda crisis se estimó el tiempo posterior a la primera, el manejo farmacológico que se le dio y los hallazgos encontrados por resonancia magnética cerebral, en base a esto se recolecto la clasificación de epilepsia realizada por el especialista del servicio, y si esta se consideró refractaria a manejo o no . Toda esta información se traslada a una tabla de Excel posteriormente para su tabulación y análisis.

6.6 El cálculo de la muestra se determino para un error mínimo 0.05 con un estimado de la muestra de 105 pacientes (una población pediátrica estimada de 8000 usuarios del HMC entre 6 meses a 15 años) . Los datos fueron tabulados en Excel y el análisis estadístico se realizó por SPSS2.

Una vez los pacientes presentaban una crisis única no provocada. eran valorados por neurología infantil (residente y/o especialista) en el servicio de

urgencias. En el cual se determinaba si efectivamente se trataba del diagnóstico en mención. En dicha valoración se determinaba como primera instancia si existían anomalías del examen físico neurológico y/o del Neurodesarrollo si era así, los pacientes eran valorados con Neuroimagenes (tomografía axial computarizada) en el servicio de urgencias . Si el examen físico neurológico era totalmente normal se solicitaba un electroencefalograma digital con privación de sueño, para ser valorado posteriormente ambulatoriamente por la consulta externa (especialista en todos los casos) .

Si durante el manejo expectante el paciente presentaba una segunda crisis no provocada (periodo mayor a 24 horas) . se iniciaba medicación anticonvulsiva , se refería nuevamente por la consulta externa y se realizaba resonancia magnética cerebral simple para determinar si existía causa sintomática de su epilepsia. (Grafico numero 1).

Algoritmo de manejo (grafica numero 1)

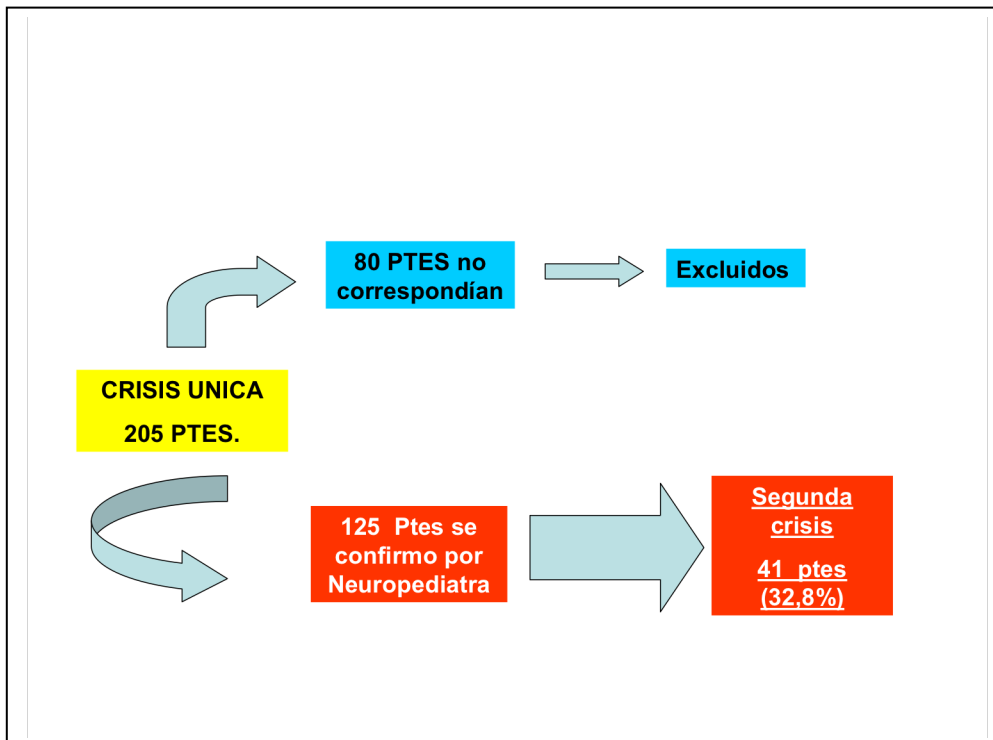


7. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 205 pacientes entre las edades de 6 meses a 15 años . todo paciente fue valorado de acuerdo al algoritmo enunciado en la tabla número 1., Los 205 pacientes fueron nuevamente interrogados en la consulta externa, y se determinó que en 80 de los pacientes el episodio no correspondía a una primera crisis no provocada. Siendo excluidos así del estudio , las causas encontradas en estos casos ; fueron síncope neurocardiogenico (34ptes) , parasomnias (15ptes) o por otro lado se encontró que no era la primera crisis, pues en el interrogatorio se confirma la presencia de eventos sutiles previos compatibles con crisis epilépticas (31ptes) .

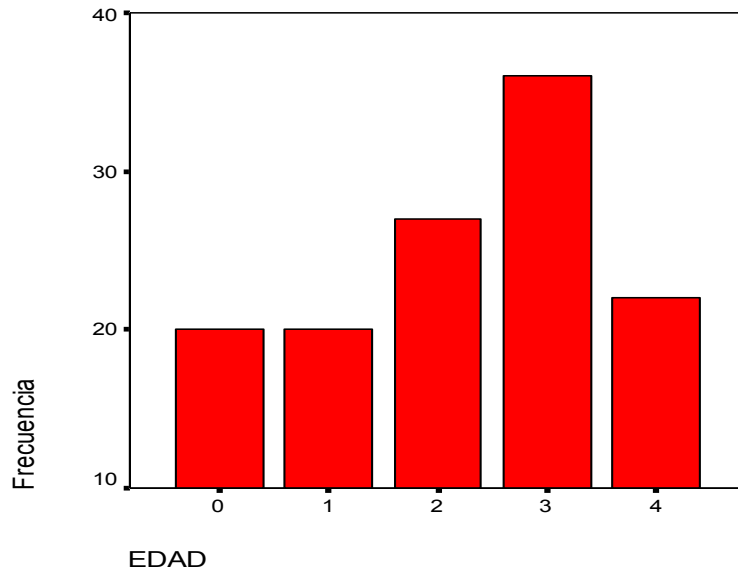
En total fueron 125 los pacientes en los cuales en una segunda valoración clínica se confirmó que correspondía en definitiva a un crisis única no provocada.

(Grafica numero 2) selección de pacientes



En dicha muestra no hubo predominancia de género en total fueron: 65 pacientes femeninos (52 %) y 60 pacientes masculinos (48%). Los pacientes se clasificaron por edades así; Menores de 6 meses a un año (lactantes menores) 20 pacientes. De uno a 3 años (lactantes mayores) 20 pacientes. De 3 a 5 años (pre escolares) 27 pacientes. De 5 a 10 años (escolares) 36 pacientes y mayores de 10 años (22 pacientes) ;En la mayoría de los pacientes de la población estudiada las edades oscilaron entre los 3 a los 10 años . (Tabla 1).

Clasificación por edades tabla 1				
Edad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menor 1a	20	16,0	16,0	16,0
1 - 3 a	20	16,0	16,0	32,0
3 -5 a	27	21,6	21,6	53,6
5 - 10 a	36	28,8	28,8	82,4
10-15a	22	17,6	17,6	100,0
Total	125	100,0	100,0	



Grupos de edades grafico No 2

Los pacientes semiológicamente debutaron con crisis generalizadas de tipo tónico o tónico clónico en un 61%. Y en un 38% se manifestaron como crisis focales motoras de tipo versivo y clónico focal, solo 2 pacientes presentaron status epiléptico (crisis mayor a 20 minutos)10% . (Tabla 2)

TIPO DE CRISIS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
generalizada	77	61,6	61,6	61,6
Focal	48	38,4	38,4	100,0
Total	125	100,0	100,0	

Tipo de crisis convulsiva tabla 2.

El 72% de los pacientes presentaron las crisis durante la vigilia y un 28% durante el sueño.

En cuanto a los antecedentes perinatales se encontraron presentes en el 28% (34 pacientes) siendo los más frecuentes hipoxia perinatal: 14 pacientes y prematuridad: 20 pacientes.

25 pacientes tenían antecedente familiar de epilepsia en 1er y 2do grado de consanguinidad (20%). (Grafico No3).

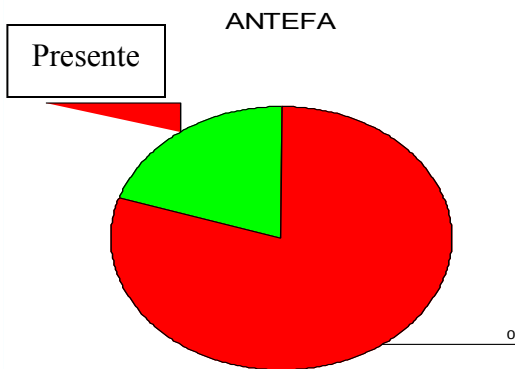


Gráfico número 3. ANTECEDENTE FAMILIAR DE EPILEPSIA 1: presente, 0: ausente

El retardo del desarrollo psicomotor estuvo presente en 25 pacientes (20%). Y anomalías en el examen físico neurológico fueron encontradas en 13 pacientes (10,4) % tales como hipotonía, ataxia y alteración del estado de conciencia.

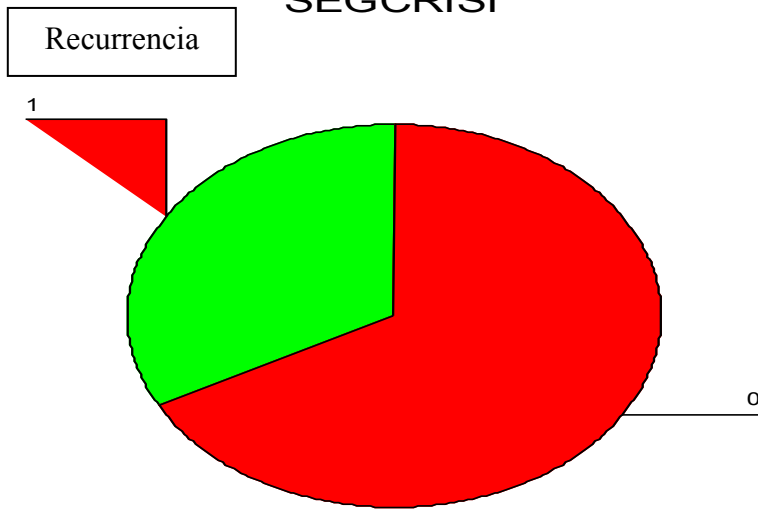
En todos los pacientes se realizó estudio electroencefalográfico de vigilia y sueño previa privación de sueño; siendo anormal en 24 pacientes (19,4%) evidenciándose Punta onda lenta generalizada interictal en 2 pacientes y Punta focal interictal 22 pacientes.

En todos los pacientes se realizaron Neuroimágenes siendo anormales en 14 de ellos (34%). Dentro de las anomalías evidenciadas por resonancia magnética cerebral simple, se encuentra como el hallazgo más frecuente la presencia de leuco-malacia periventricular (8 pacientes). Seguido de alteraciones inespecíficas de la sustancia blanca (3 pacientes), Heterotopias neuronales en (2 pacientes) Y presencia de quiste temporal en un 1 paciente.

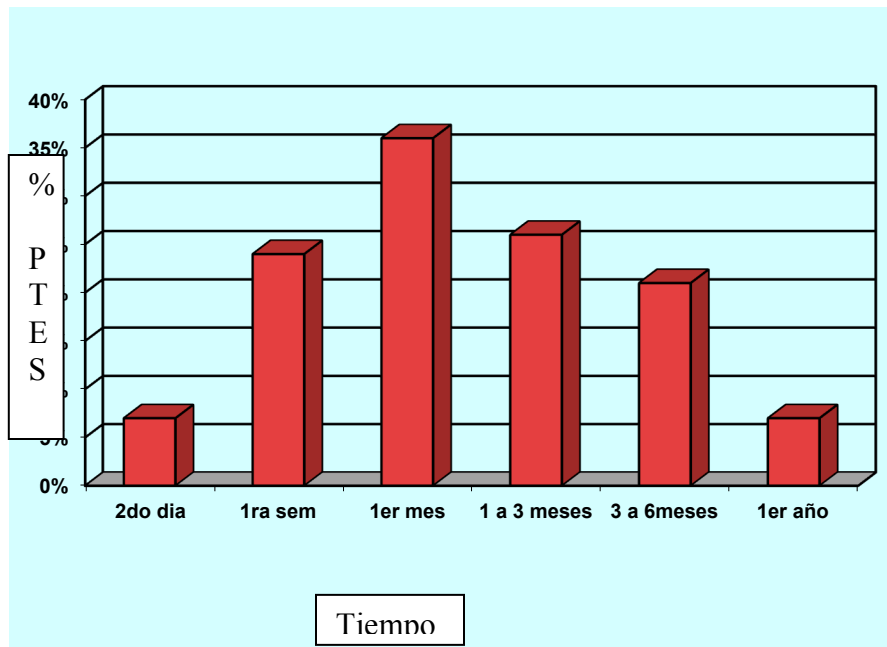
Presentación de la segunda crisis.

El periodo de seguimiento estuvo comprendido en no menos de 6 meses y no más de 3 años Durante el periodo de seguimiento se evidenció recurrencia de crisis convulsivas en 41 pacientes (32,8%).(gráfico No4).

SEGCRISI



**PRESENTACIÓN DE LA SEGUNDAS CRISIS 1: recurrencia
0: no recurrencia grafico No 4**



tiempo de presentación de la segunda crisis grafico No 5

El 35% de los pacientes que tuvieron recurrencia de una segunda crisis, esta ocurrió en el primer mes después de la primera. Todos los pacientes que presentaron segunda crisis, esta ocurrió en el primer año de observación. (Grafico No 5).

En cuanto a la clasificación del diagnóstico de epilepsia., este se clasifico así :

- **Primaria generalizada idiopática 2 pacientes (4,8)%**
- **Focal probablemente sintomática 2 pacientes (4,8)%**
- **Focal sintomática 13 pacientes (31,7%)**
- **Focal idiopática 24 pacientes (58,5%)**
- **Refractaria en 5 pacientes (12%)**

De los pacientes con diagnóstico de epilepsia se evidencio un bajo rendimiento escolar en el 19,5% de los casos.

Factores de riesgo para epilepsia en la población estudiada (tabla N03)

variable	P	OR	IC
Ant familiar	0,03	1,58	1,2-1,7
RDSM	0,01	1,57	1,1-1,8
edad	0,91	0,88	0,1-1,8
autolimitada	0,19	0,74	0,5-1,5
Vig/sue	0,65	0,84	0,2-1,6
Tipo crisis	0,04	1,18	0,6-1,3
EEG	0,05	1,13	1,2-1,5

Se encontraron como factores de riesgo para la presentación de una segunda crisis . el antecedente familiar de epilepsia , el antecedente de retardo del Neurodesarrollo , la presentación de crisis focal y la anormalidad del electroencefalograma posterior a la primera crisis. No se encontró relación con la edad, el sexo o los antecedentes perinatales. (Tabla No3).

**FACTORES DE RIESGO PARA EPILEPSIA DESPUES DE UNA PRIMERA
CRISIS NO PROVOCADA EN LA EDAD PEDIATRICA (FICHA DE
RECOLECCION)**

Nombre del paciente:

Historia clínica numero _____

Sexo F _____ M _____

Edad _____

FECHA DE PRIMERA CRISIS d () m () año ()

TIPO DE CRISIS focal _____ generalizada _____

VIGILIA ___ / SUEÑO ___

AUTOLIMITADA si () no ()

ANTECEDENTES /RELACIONADOS

ANTECEDENTE FAMILIAR DE EPILEPSIA si _____ no _____

RETARDO DEL NEURODESARROLLO SI _____ no _____

EXAMEN NEUROLOGICO (hallazgos positivos)

HALLAZGOS EN EL EEG

FECHA DE SEGUNDA CRISIS d () m () año ()

TIEMPO POSTERIOR _____ semanas

NEUROIMAGEN

Resonancia magnética cerebral

TAC

MANEJO si () no () cual

DX EPILEPSIA SEGÚN ILAE

REFRACTARIEDAD A MANEJO si () no ()

8. Discusión

En nuestro medio se conocen pocos datos con respecto a los factores de riesgo asociados a epilepsia después de una primera crisis no provocada en la edad pediátrica, pues no existen estudios colombianos con respecto a este tema. En la literatura mundial se ha evidenciado fuerte asociación para la presentación de epilepsia futura el debut inicial como crisis focal, las anormalidades en el EEG, el antecedente familiar de epilepsia y el déficit neurológico concomitante y/o retardo de desarrollo psicomotor. Existiendo semejanzas con los factores de riesgo encontrados en nuestro trabajo. Exceptuando la anormalidad al examen físico neurológico y el retardo psicomotor (2, 8,13). Se encontró como diagnóstico posterior de epilepsia refractaria a manejo en el 12% de los pacientes lo cual también se encuentra con el riesgo de refractariedad a manejo reportado en 10-20% de las epilepsias (8).

En la población estudiada se evidenció asociación estadísticamente significativa con las crisis focales, el retardo del Neurodesarrollo, el antecedente familiar de epilepsia y el electroencefalograma que fue primordialmente reportado como actividad interictal focal en nuestra población. No evidenciándose así asociación con el examen neurológico anormal en la valoración posterior a la crisis pero sí con el retardo psicomotor lo cual se consideraría a su vez como una anormalidad neurológica. Si analizáramos estas dos variables como una se mostrarían como factor de riesgo. Los antecedentes perinatales no están asociados con la presentación de epilepsia ni en nuestra población ni tampoco en los artículos revisados. (2, 5,10).

En nuestra muestra se evidenció epilepsia en el 32,8% de los pacientes después de una primera crisis lo que está acorde a la incidencia reportada en los diferentes artículos internacionales la cual está estimada entre un 25 a 50% con ocurrencia de la segunda crisis en el 95% de los casos en el primer año (2,8). Al igual que en nuestra población donde todos (100%) los pacientes recurren en el primer año de observación, siendo el periodo de mayor presentación de la segunda crisis el primer mes. Estando este dato también en concordancia con lo reportado en la literatura.(2). Por lo que no se encontraron diferencias en el estudio de nuestra población con las diferentes series de pacientes reportadas a la fecha. (2,10).

Al igual que lo reportado en la literatura mundial la Resonancia Magnética cerebral es la Neuroimagen de elección después de una primera crisis no provocada debido que permite detectar anormalidades que claramente determinan un pronóstico para epilepsia futura especialmente para aquellos casos que se consideraran refractarios. Siendo la leucomalacia periventricular la

anormalidad más frecuentemente reportada seguido de los trastornos de la migración neuroblastica. (3,8)

En nuestra población el examen físico neurológico anormal no mostro estar asociado a presentación de una segunda crisis, sin embargo al ser tabulado por separado del retardo del Neurodesarrollo fue de pronto la causa que le resto valor estadístico a esta variable , pues esta variable se ha encontrado como claro factor de riesgo para epilepsia , otro posible dato de error del presente estudio fue que a 4 pacientes solo se le realiza seguimiento por 6 meses .(2).

La gran importancia del presente estudio radica en que estos factores de riesgo tales como: el antecedente familiar de epilepsia , el antecedente de retardo del Neurodesarrollo , la presentación de crisis focal y la anormalidad del electroencefalograma posterior a la primera crisis., Le permiten al clínico determinar un pronóstico así como explicarle a los padres cuales son los riesgo para desarrollo de epilepsia después de una primera crisis especialmente en aquellos casos donde el antecedente familiar es predominante. En la literatura no se han reportado otros factores de riesgo como predictores de epilepsia a los discutidos en nuestro trabajo.

9. CONCLUSIONES

La presentación de una crisis única no provocada no necesariamente se va a asociar con la presentación de epilepsia futura pues más de la mitad de los pacientes que debutan con este diagnóstico no van a volver a presentar nuevas crisis. Por lo cual la observación clínica y la realización de estudios para epilepsia en estos pacientes constituyen el fundamento del manejo.

Siendo así no se recomienda iniciar medicación anticonvulsivante en estos pacientes, pues dicha medicación en los pacientes que van a tener finalmente epilepsia es lo único que va a contribuir es en el retardar la presentación de la segunda crisis o disminuir la severidad o duración de la misma. Mas no va a evitar el desenlace en epilepsia, teniendo en cuenta que por otro lado la farmacoterapia crónica en niños y adolescentes posee efectos secundarios importantes que oscilan entre el 30-40% de los pacientes, esto confirma que en la actualidad contamos con medicinas anticonvulsivas mas no contamos con verdaderos medicamentos antiepilépticos.

Ante el escenario de una crisis única no provocada se deben analizar la coexistencia de los factores de riesgo para epilepsia, que en nuestra población son los mismos factores reportados en la literatura actual.

.10. RECOMENDACION

Todo paciente con una crisis única no provocada debe ser prontamente evaluado por un neurólogo pediatra, quien debe practicar un examen neurológico completo y realizar una anamnesis completa enfocándose especialmente en si existen o no factores de riesgo para epilepsia posterior. Igualmente en estos pacientes se deben realizar estudios que nos determinen si existen otros factores de riesgo asociados siendo el electroencefalograma el principal paraclínico que determinara este riesgo, las Neuroimagenes solo se deben realizar ante anormalidades del examen físico neurológico o del Neurodesarrollo, aportándonos en solo algunos casos información que estará estrechamente relacionada con epilepsia futura. Como los son trastornos de la migración neuronal, alteraciones de la sustancia blanca o lesiones focales. A su vez el clínico determinara el inicio o no de medicación especialmente se recomendaría iniciar manejo en aquellos casos donde exista una fuerte sospecha de crisis sutiles previas, o sea que no se tratase de una primera crisis no provocada, pero de no ser así se recomienda observar clínicamente al paciente y esperar a la presentación de una segunda crisis no provocada

11 . BIBLIOGRAFIA.

- 1- W.Allen, E.Beghi, first seizure definitions and worldwide incidence and mortality; *epilepsia* , 2008;49,suppl1:8-12.
- 2- A.Berg , risk of recurrence after the firs unprovoked seizure; *epilepsia*,2008;49 suppl1:13-18.
- 3- B. Pohlmann Eden , M. Newton. First seizure : EEG and neuroimaging following an epileptic seizure ; *epilepsia*,2008; 49 suppl1:19-25.
- 4- S. Perrig , P. Jallon.is the first seizure truly epileptic ;*epilepsia* 2008 .49 suppl 1:2-7.
- 5- P.Camfield ,C. Camfield special considerations for a first seizure in childhood and adolescence ; *epilepsia* 2008 , 49 suppl 1:40-44
- 6- L.Rudzinski, J.Shi . The classification of seizures and epilepsy syndromes; *Continuum. American academy of neurology*; 2010:15-35.
- 7- J.Engel , J. Chair . Report of the ILAE classification core group . *epilepsia*;2006 vol 47 No 9:1558-1568.
- 8- D. Hirtz, S: Ashwal, A. Berg,D. Bettis , C. Camfield , P. Camfield , P. Crumrine, R. Elterman . Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society and the American Epilepsy Society. *Neurology*;2000 ;56-87.
- 9- S. Wiebe , C. Shapiro . An evidence based approach to the first seizure .; *epilepsia* 2008. 49 suppl1:50-57.
- 10- H. Singh N,J. NiosiJ,E. Wirrell. Diagnostic inaccuracy in children referred with “first seizure”: role for a first seizure clinic. *Epilepsia* . 2007, 48:1062–1066.
- 11- M. King , Newton MR, Jackson MD. Epileptology of the first seizure presentation. *Lancet* 1998; 352:1007–1011.
- 12- A. Marsdon, A. Jacoby , A. Johnson , L. Kim ,C. Gamble, D. Chadwick; Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 365:2007–2013.

13- M. Musicco , E. Beghi , A. Solai , F. Viani. Treatment of first tonicclonic seizure does not improve the diagnosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST). *Neurology*; 1997. 49:991–998.

14- D. Chadwick . The treatment of a first seizure : the benefits *epilepsia* 2008 .49 suppl 1:26-28.

15- E. Perucca. The treatment of a first seizure: the risks *epilepsia* 2008 .49 suppl 1:29-34.

16- D. Heaney, S. Gail , B. Sander , J. Sander . The socioeconomic, cultural, and emotional implications of starting or withholding treatment in a patient with a first seizure *epilepsia* 2008 .49 suppl 1:35-39

17- P. Camfield, C. Camfield. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics* 2012 Sep;130(3):e501-506

18- I. Goldberg , M. Neufeld , E. Auriel . Utility of hospitalization following a first unprovoked seizure. *Acta neurologica escandinava* 2013. Vol 143 67-89.