

## Elaboración de una guía de Seguimiento Farmacoterapéutico en el paciente con epilepsia

### Development of a medication review with follow-up guide on patients with epilepsy

Laura Torralba Fernández<sup>1</sup>, Noelia Amador Fernández<sup>2</sup>

1. Máster en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. España

2. Cátedra María José Faus Dáder de Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. España

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v60i1.8219>

#### Artículo original Original Article

##### Correspondencia Correspondence

Noelia Amador Fernández  
noelia.af@outlook.com

##### Financiación Fundings

Sin financiación.

##### Conflicto de interés Competing interest

Conflicto de intereses: Los autores del presente manuscrito hacen constar que no hubo ningún tipo de conflicto de intereses durante la ejecución del estudio o la redacción del manuscrito..

Received: 21.11.2018  
Accepted: 14.02.2019

#### RESUMEN

**Objetivo:** Elaborar una guía práctica de seguimiento farmacoterapéutico (SFT) en el paciente con epilepsia tras el análisis de la información disponible, dirigida a todos los profesionales sanitarios involucrados en la atención del paciente, centrada en el farmacéutico comunitario.

**Método:** Se llevó a cabo una revisión bibliográfica con fecha límite del 15 de junio de 2017. La estrategia de búsqueda consistió en una revisión de fuentes prefiltradas de evidencia en epilepsia, guías de Atención Farmacéutica y Seguimiento Farmacoterapéutico, libros de farmacología humana y dispensación de medicamentos, bases de datos de evidencia científica y bases de datos del medicamento.

**Resultados:** Durante la realización del SFT en el paciente con epilepsia, se debe evaluar el tratamiento mediante la presencia de indicadores de necesidad (existencia del problema de salud que justifica su uso), efectividad (ausencia o disminución del número de crisis epilépticas) y seguridad (ausencia de efectos adversos, contraindicaciones e interacciones). Todo ello para diseñar una estrategia de intervención con el paciente y/o el resto de los profesionales sanitarios involucrados con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente.

**Conclusiones:** Esta guía pretende ser un recurso útil para el farmacéutico comunitario en la realización del SFT en el paciente con epilepsia, puesto que contiene toda la información necesaria acerca de la enfermedad y los tratamientos empleados. Siempre considerando al paciente como una unidad, no fraccionado en función de sus problemas de salud.

**Palabras clave:** epilepsia; antiepilépticos; atención farmacéutica; seguimiento farmacoterapéutico.

#### ABSTRACT

**Aim:** Prepare a document to conduct medication review with follow-up of patients diagnosed with epilepsy. This document is been addressed to every health professional who take care of the patient, especially to community pharmacists.

**Method:** A literature review has been performed over the available resources until 15 June 2017. The search strategy considers sources of evidence in epilepsy, pharmaceutical care and medication review with follow-up guides, human pharmacology and dispensing books, drugs databases and scientific evidence databases.

**Results:** In the application of the medication review with follow-up of patients with epilepsy, the treatment should be assessed through indicators of necessity (existence of a health problem that justifies the use of anticonvulsants), effectiveness (absence or decrease of the number of epileptic seizures) and safety (absence of adverse reactions, contraindications and interactions). This allows the appropriate co-design of an intervention strategy in collaboration with the patient and/or other health-care providers to improve the patients' quality of life.

**Conclusions:** This guide includes detailed information about the epilepsy and the treatments used by considering the patient as a unit and not divided according to their health problems. Therefore, this guide could be a useful tool tailored to those pharmacists involved in the medication review with follow-up of patients with epilepsy.

**Keywords:** epilepsy; anticonvulsants; pharmaceutical services; medication review with follow-up.

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una alteración cerebral caracterizada por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas, que son aquellos síntomas y/o signos que aparecen debido a una actividad anormal y sincrónica del cerebro. Las crisis suelen originarse a partir de un desequilibrio entre los procesos inhibitorios y excitatorios neuronales<sup>1</sup>.

Existen diversos tipos de epilepsia que se clasifican en tres grupos según el tipo de crisis (generalizadas, focales y espasmos epilépticos). Sin embargo, se debe considerar además, un cuarto tipo de epilepsia en el que se engloban los síndromes epilépticos, entre otros<sup>2,3</sup>. Se han descrito varias causas responsables de la epilepsia, que son<sup>2</sup>: estructural, metabólica, genética, infecciosa, inmune y desconocida.

Se estima que la epilepsia afecta a 8 de cada 1.000 habitantes, lo que representa aproximadamente 360.000 casos en España. Además, cada año suelen aparecer entre 37 y 51/100.000 casos nuevos, es decir, entre 12.400 y 22.000 casos en España, siendo esta incidencia superior en niños y adolescentes de entre 6 y 14 años y ancianos<sup>4</sup>.

A pesar de no ser una de las patologías más prevalentes en España, tiene gran importancia ya que es la segunda causa de atención neurológica en los servicios de urgencias y la tercera causa de ingreso neurológico<sup>5</sup>. Además, suele ocasionar importantes consecuencias neurocognitivas, psicológicas y sociales, siendo una de las enfermedades que más afectan a la calidad de vida del paciente<sup>1</sup>.

El tratamiento de la epilepsia está basado en los fármacos antiepilépticos (FAE), los cuales representan un 18,2% de la dispensación en farmacia comunitaria en España<sup>6</sup>. Debido a ello, el farmacéutico comunitario es el profesional sanitario idóneo, junto al médico de atención primaria, para informar al paciente sobre los aspectos relacionados sobre su tratamiento, medidas no farmacológicas y estilos de vida aconsejables en cada caso concreto, así como de llevar a cabo el seguimiento farmacoterapéutico (SFT) en este tipo de pacientes.

El SFT es la práctica profesional mediante la cual el farmacéutico, en colaboración con el médico y con el propio paciente, evalúa la farmacoterapia de los pacientes e interviene para conseguir los objetivos terapéuticos<sup>7</sup>.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio del programa conSIGUE Implantación<sup>8</sup>, el SFT realizado a pacientes de edad igual o superior a 65 años, crónicos y polimedcados, redujo una media de 0,39 medicamentos por paciente y en un 54,1% el número de problemas de salud no controlados. En cuanto a los indicadores de utilización de recursos sanitarios tales como visitas a urgencias e ingresos hospitalarios, se redujeron en un 53,1% y 59,8% respectivamente, observándose una tendencia similar a la obtenida en el programa previo, conSIGUE Impacto<sup>9</sup>. Estos estudios demostraron, además, que el SFT aumenta la calidad de vida relacionada con la salud percibida por el paciente.

El objetivo de este trabajo es elaborar una guía práctica de SFT en el paciente con epilepsia tras el análisis de la información disponible, cuyo principal destinatario es el farmacéutico comunitario. Para la evaluación de la farmacoterapia se deben determinar los criterios de valoración de la necesidad, efectividad y seguridad del tratamiento anti-epiléptico, así como tipificar las intervenciones a realizar por el profesional sanitario para conseguir resultados que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.

## Método

### Estrategia de búsqueda y fuentes de información

Con el fin de conseguir una guía práctica, se realizó un índice adaptado a los objetivos y con un contenido de fácil manejo para los diferentes profesionales sanitarios involucrados en la atención al paciente con epilepsia, centrado principalmente en el farmacéutico comunitario. Tras haber identificado los puntos clave a tener en cuenta en el SFT en epilepsia, se recurrió a la búsqueda de la información en fuentes de diversos tipos, los cuales se detallan en la tabla 1.

La revisión de la bibliografía se llevó a cabo con fecha límite del 15 de junio de 2017.

Se incluyeron revisiones sistemáticas, informes, estudios experimentales y estudios observacionales, tanto en inglés como en español.

En las bases de datos del medicamento utilizadas se buscó información sobre cada fármaco indicado en epilepsia, utilizando como palabra clave el nombre del mismo en inglés y en español.

**Tabla 1:** Fuentes utilizadas en la búsqueda de información

Fuentes prefiltradas de evidencia en epilepsia	- Sociedad Española de Neurología (SEN) - National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) - International League Against Epilepsy (ILAE) - Fundación Española de Enfermedades Neurológicas (FEEN).
Guías y documentos de Atención Farmacéutica y Seguimiento Farmacoterapéutico	- Documento de Consenso 2001 - Foro de Atención Farmacéutica y Farmacia Comunitaria 2010 - Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico, Método Dáder 2007
Libros	- Farmacología Humana, Flórez 2016 - Dispensación de Medicamentos, Gastelurrutia et al 2010
Bases de datos del medicamento y relacionadas	- Centro de Información del Medicamento (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) - Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF): Bot Plus - Base de datos de Farmacogenética: PharmGKB
Bases de datos de evidencia científica	- Google Académico - Pubmed-MEDLINE

### Selección de la información

El proceso de lectura permitió organizar la información previamente recopilada en función de su contenido con la finalidad de cumplir los objetivos propuestos, utilizando la última evidencia disponible.

### Elaboración del documento final

Para la redacción de la guía se tuvieron en cuenta tanto la población diana (aquellas personas diagnosticadas de epilepsia con independencia de la edad de inicio), como los profesionales sanitarios que podrían hacer uso de ésta, comentados anteriormente. El guion utilizado sigue los diferentes pasos a realizar en el SFT según el método Dáder, recogiendo toda la información necesaria acerca de la enfermedad y tratamientos empleados, así como los aspectos relacionados con la necesidad, efectividad y seguridad de éstos.

## RESULTADOS

La Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico en el paciente con epilepsia pretende facilitar la realización del SFT en estos pacientes, determinando los criterios para la evaluación de la farmacoterapia y tipificando las intervenciones a realizar por el profesional sanitario para conseguir resultados que mejoren su calidad de vida.

El SFT al paciente con epilepsia se estructuró de acuerdo con el Método Dáder<sup>7</sup>, que comprende 7 etapas:

### Oferta del servicio

La oferta del servicio de SFT irá dirigida a pacientes diagnosticados de epilepsia con FAE incluidos en su tratamiento de forma crónica, en los cuales se identifique una percepción de ineffectividad (reaparición de crisis epilépticas

no controladas) y/o de inseguridad (aparición de efectos adversos, interacciones, etc.) tras verificar que el proceso de uso del medicamento (conocimiento, manipulación y utilización terapéutica) se lleva a cabo de forma adecuada.

### Primera entrevista

Para la realización del SFT el paciente deberá dar su consentimiento, firmando el documento pertinente. En la primera entrevista, se recogerán datos sobre el tratamiento (FAE y otros) y los problemas de salud del paciente, para elaborar su historia clínica. Todo ello mediante los medicamentos y la documentación clínica aportados por el paciente, ya que éste será la principal fuente de información.

### Primer estado de situación

El estado de situación permite organizar la información sobre el tratamiento y los problemas de salud del paciente obtenidos el día de la entrevista. Esto será el punto de partida para la siguiente fase, el estudio del caso concreto.

### Fase de estudio

La fase de estudio del SFT en el paciente con epilepsia requiere la revisión y documentación bibliográfica de los aspectos clave sobre la enfermedad y tratamientos empleados. La guía incluye:

- Epilepsia: concepto, bases neuroquímicas de la enfermedad, clasificación, etiología, comorbilidades, epidemiología, diagnóstico y pronóstico.
- Tratamiento farmacológico de la epilepsia.

### Fase de evaluación

La fase de evaluación tiene como objetivo principal identificar los problemas relacionados con la medicación (PRM)

para prevenir y resolver los resultados negativos de la medicación (RNM) que presenta el paciente (tanto los RNM manifestados como las sospechas). Para la evaluación de dichos RNM se debe valorar si el(los) medicamento(s) es(son) necesario(s), efectivo(s) y seguro(s) para dicho paciente:

#### *Necesidad*

Se establecerá que el tratamiento antiepiléptico es necesario si existe el problema de salud que justifique su uso, es decir, si existe diagnóstico previo de epilepsia, sin que ello implique realizar un juicio sobre la idoneidad de la prescripción. La guía incluye los FAE indicados según el tipo de crisis, síndrome epiléptico, estado epiléptico, o tipo de paciente (ancianos, mujeres en edad fértil y otras situaciones especiales).

#### *Efectividad*

Por su parte, la evaluación e la efectividad del tratamiento antiepiléptico se basa en si se consigue o no el objetivo terapéutico, es decir, la ausencia o disminución de la frecuencia de las crisis epilépticas.

En este apartado se tendrán en cuenta tanto mecanismos de acción como posología de los FAE.

#### *Seguridad*

La evaluación de la seguridad de los tratamientos antiepilépticos deberá verificar la ausencia de efectos adversos, contraindicaciones e interacciones, revisando además posibles duplicidades, y precauciones a tener en cuenta en la toma del fármaco.

Se considerará que un medicamento es inseguro cuando produzca algún problema de salud diferente al que tiene indicado, es decir, cualquiera distinto a la epilepsia. La guía incluye pautas de administración, interacciones, contraindicaciones, efectos adversos y nociones de farmacogenética para evaluar los FAE.

Para evaluar tanto la efectividad como la seguridad de los FAE, se utilizan además criterios clínicos como la monitorización de los niveles plasmáticos de fármaco o la determinación de los niveles de enzimas hepáticas.

#### **Fase de intervención**

Una vez evaluado el caso es necesario estructurar las diferentes intervenciones a realizar según su prioridad. En la guía se incluyen 10 intervenciones posibles centrándose en la educación para la salud en el paciente con epilepsia, la cual incluye: factores desencadenantes, estilos de vida y actividades, mejora de la adherencia, medidas no farmacológicas,

cómo reaccionar ante una crisis, o recomendaciones para mujeres en edad fértil con diagnóstico de epilepsia.

#### **Entrevistas sucesivas**

Seguimiento y evaluación del resultado de las intervenciones realizadas, tanto a nivel de paciente como de otros profesionales sanitarios. Reevaluación del caso concreto en diferentes momentos del tiempo.

#### **DISCUSIÓN**

La guía realizada es una herramienta práctica para la realización del SFT en el paciente diagnosticado de epilepsia, para todos los profesionales sanitarios involucrados en la atención del paciente, centrado principalmente en el farmacéutico comunitario.

Diferentes autores han indicado que los pacientes con epilepsia presentan un bajo nivel de conocimientos respecto a su enfermedad (causas, manifestaciones, desencadenantes, precauciones en el embarazo y protocolo de actuación frente a una crisis) y el manejo de los tratamientos empleados (indicación, mecanismo de acción, posología y pauta de administración)<sup>10-16</sup>.

Según Fogg et al., la falta de información es uno de los factores que promueve el incumplimiento terapéutico, provocando un mal control de las crisis y haciendo que disminuya la calidad de vida de los pacientes con epilepsia<sup>15</sup>. Stanaway et al. estimaron que entre el 31-33% de las visitas a urgencias debidas a crisis no controladas estaban relacionadas con bajos niveles de FAE como consecuencia de dicho incumplimiento<sup>17</sup>. La falta de adherencia en estos pacientes parece estar asociada con la complejidad del régimen, la aparición de efectos secundarios y la falta de información necesaria<sup>18</sup>. Según lo descrito por diversos autores, la educación sanitaria incrementa el cumplimiento terapéutico, contribuyendo a un mayor control de las crisis<sup>14,18</sup>. Fogg et. al reportaron un cambio significativo en la adherencia ( $p < 0,03$ ) tras la intervención del farmacéutico<sup>15</sup>. En esa línea, los pacientes reclamaban un profesional de la salud cercano que le proporcionase la información necesaria sobre su enfermedad y tratamientos utilizados<sup>19,20</sup>. De acuerdo con lo establecido por Koshy, el farmacéutico es el profesional sanitario experto en medicamentos, que se encarga de optimizar los tratamientos mediante el servicio de SFT, fomentando la adherencia terapéutica y contribuyendo a mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>21</sup>.

Un estudio llevado a cabo por Miranda et al., en Colombia, el 50% de los pacientes con epilepsia estudiados presentaron un bajo nivel de calidad de vida de acuerdo con la escala QOLIE-31, lo cual coincide con lo expuesto en otros

trabajos<sup>11,15,16,22,23</sup>. En concreto, estos bajos niveles de calidad de vida parecen ser especialmente bajos en mujeres y suelen presentar más efectos adversos y un mayor número de crisis<sup>23</sup>. Losada-Camacho et al. documentaron un aumento en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL) de las mujeres con epilepsia tras la realización de SFT<sup>22</sup>. Otros autores también demostraron un incremento significativo de los niveles de calidad de vida después de la intervención farmacéutica<sup>15,24</sup>.

Todos los trabajos publicados hasta ahora en el ámbito de la epilepsia se centran en el aspecto clínico<sup>1,25-28</sup>, por ello esta guía tiene como objetivo la realización del SFT en los pacientes con epilepsia, abarcando al paciente de manera más amplia y contribuyendo a mejorar su calidad de vida. Sería necesario, como paso posterior, la puesta en práctica de esta guía y la evaluación del posible impacto que pueda tener en el manejo del paciente con epilepsia.

La principal limitación de este trabajo la constituye el hecho de que no sea una revisión sistemática de la bibliografía, siendo una mejora que podría realizarse en el futuro.

## CONCLUSIÓN

La epilepsia es una enfermedad con buen pronóstico. Sin embargo, un mal control de la misma puede desencadenar consecuencias que deterioren la calidad de vida del paciente.

El farmacéutico, por su formación y accesibilidad, es el profesional idóneo para realizar el servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico, contribuyendo así a mejorar los resultados en salud del paciente. Así pues, esta guía constituye una herramienta útil para el farmacéutico a la hora de realizar SFT en el paciente con epilepsia puesto que proporciona la información necesaria acerca de la enfermedad y los tratamientos empleados. No obstante, es importante destacar que con esta guía no se pretende realizar SFT por patologías, ya que el paciente debe ser considerado como una unidad y no fraccionado en función de sus problemas de salud.

## REFERENCIAS

1. Sociedad Española de Neurología. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012.1. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Madrid: Luzán 5; 2012.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Conolly MB, French J, Guilhoto L et al. ILAE classification of the epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
3. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French J, Haut SR, Higurashi N et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-542. DOI: 10.1111/epi.13671.
4. García-Ramos R, García A, Masjuan J, Sánchez, C, Gil A. Informe FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología*. 2011;26(9):548-555. DOI: 10.1016/j.nrl.2011.04.002.
5. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Álvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P et al. "Adult prevalence of epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study". *Sci World J*. 2015; 2015:1-8. DOI: 10.1155/2015/602710.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS. Utilización de medicamentos antiepilépticos en España durante el periodo 2008-2016. Madrid: AEMPS; 2017. Informe de utilización de medicamentos U/EPIL/V1/11/09/2017.
7. Sabater D, Silva MM, Faus MJ. Método Dáder: Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. 3a ed. Grupo de investigación en Atención Farmacéutica (GIAP), editor. Granada; 2007.
8. Grupo de investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada: conSIGUE. Programa para la implantación y futura sostenibilidad del servicio de seguimiento farmacoterapéutico en la farmacia comunitaria española. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF); 2016. Informe 2014-2016.
9. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada: conSIGUE. Medida del impacto clínico, económico y humanístico del servicio de seguimiento farmacoterapéutico en mayores polimedicados en la farmacia comunitaria española. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF); 2014. Informe 2011-2014.
10. Vargas CM, Vacca CP, Simbaqueba JB. Variables psicosociales en el seguimiento farmacoterapéutico de personas con epilepsia en Colombia. *Vitae-Columbia*. 2012; 19(3):270-279.
11. Baker GA. People with epilepsy: What do they know and understand, and how does this contribute to their perceived level of stigma? *Epilepsy Behav*. 2002;3 (6):26-32. DOI: 10.1016/S1525-5050(02)00544-9.
12. Osungbade KO, Siyanbade SL. Myths, misconceptions, and misunderstandings about epilepsy in a Nigerian rural community: Implications for community health interventions. *Epilepsy Behav*. 2011;21(4):425-429. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.05.014.
13. Goldstein LH, Minchin L, Stubbs P, Fenwick PB. Are what people know about their epilepsy and what they want from an epilepsy service related? *Seizure*. 1997;6 (6):436-442. DOI: 10.1016/S1059-1311(97)80017-9.
14. Coker MF, Bhargava S, Fitzgerald M, Doherty CP. What do people with epilepsy know about their condition? *Evaluation*

- of a subspecialty clinic population. *Seizure*. 2011;20(1):55-59. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.10.007,
15. Fogg A, Staufenberg EF, Small I, Bhattacharya D. An exploratory study of primary care pharmacist-led epilepsy consultations. *Int J Pharm Pract*. 2012; 20:294-302. DOI: 10.1111/j.2042-7174.2012.00207.x.
  16. Miranda G, Martínez FN, Arceo ME. La calidad de vida de los pacientes epilépticos determinada por la aplicación de la escala QOLIE-31. *Neurol Neurocir Psiquiat*. 2007; 40(2):50-55.
  17. Stanaway LLD, Johnson RH. Non-compliance with anticonvulsant therapy as a cause of seizures. *N Z Med J*. 1985;98:150-152.
  18. Buck D, Jacoby A, Baker GA, Chadwick DW. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimen. *Seizure*. 1997;6:87-93. DOI: 10.1016/S1059-1311(97)80060-X.
  19. Poole K, Moran N, Bell G, Solomon J, Kendall S, McCarty M et al. Patients' perspectives on services for epilepsy; a survey of patients satisfaction, preferences and information provision in 2394 people with epilepsy. *Seizure*. 2000;9:551-558. DOI: 10.1053/seiz.2000.0450.
  20. Couldridge L, Kendall S, March A. A systematic overview. A decade of research: the information counselling needs of people with epilepsy. *Seizure*. 2001; 10:605-614. DOI: 10.1053/seiz.2001.0652.
  21. Koshy S. Role of pharmacists in the management of patients with epilepsy. *Int J Pharm Pract*. 2011;20:65-68. DOI: 10.1111/j.2042-7174.2011.00156.x.
  22. Losada-Camacho M, Guerrero-Pabon ME, García-Delgado P, Martínez-Martínez F. Impact of a pharmaceutical care programme on health-related quality of life among women with epilepsy: a randomised controlled trial (IPHIWWE study). *Health Qual Life Out*. 2014;12(1):162. DOI: 10.1186/s12955-014-0162-8.
  23. Kanjanasilp J, Peechagoon Y, Kaewvichit S, Richards RME. Pharmaceutical care improved outcomes in epileptic patients. *CMU J Nat Sci*. 2008; 7(1):33-45.
  24. Yue L, Yu P, Zhao D, Wu D, Zhu G, Wu X et al. Determinants of quality of life in people with epilepsy and their gender differences. *Epilepsy Behav*. 2011; 22:692-696. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.08.022.
  25. Shorvon S, Luciano AL. Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy revisiting temporal aspects. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:208-212. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3280555175.
  26. Sillanpää M, Schmidt D. Early seizure and frequency aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain*. 2009;132:989-998. DOI: 10.1093/brain/awn357.
  27. 10.1093/brain/awn357.
  28. Geerts A, Arts WF, Stroink H, Peeters E, Brouwer O, Peters B et al. Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia*. 2010;51(7):1189-1197. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02546.x.
  29. Marson A. When to start antiepileptic drug treatment and with what evidence? *Epilepsia*. 2008;48:140-147. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01920.x.