

Crisis comiciales en el anciano

Jiménez Díaz, G. y Mora Fernández, J.

Servicio de Geriatría. Hospital Universitario San Carlos. Madrid.

RESUMEN

Las crisis comiciales se encuentran entre los trastornos neurológicos más frecuentes de anciano, manifestando unas características propias tanto en su etiología como en su presentación clínica o en su proceso diagnóstico y tratamiento. Entre las causas que más frecuentemente producen crisis sintomáticas en el anciano se encuentra en primer lugar la enfermedad cerebrovascular, seguida de los trastornos tóxico-metabólicos, los traumatismos, la deprivación alcohólica y las infecciones del sistema nervioso central. En el manejo de un paciente con sospecha de crisis comicial se debe realizar una completa historia clínica, recogiendo los antecedentes personales y familiares e información del propio paciente y de los testigos que hayan presenciado el episodio; se debe poner en marcha un estudio diagnóstico en el que se incluya un estudio analítico completo, una prueba de imagen y un estudio neurofisiológico; se debe realizar el diagnóstico diferencial con diversas entidades, especialmente con accidentes isquémicos transitorios, síncopes vasovagales y episodios de amnesia global transitoria. A la hora de iniciar tratamiento se debe tener en cuenta el balance entre el riesgo de recurrencia, los beneficios de evitar las consecuencias de una segunda crisis, las profundas implicaciones psicosociales que la epilepsia produce sobre la calidad de vida de los ancianos y el riesgo de efectos secundarios de los fármacos anticomiciales.

Palabras clave

Epilepsia. Anciano. Crisis comiciales. Antiepilepticos.

Seizures in the elderly

SUMMARY

Seizures are among the most frequent neurological disorders in the elderly, and show some typical characteristics in both their etiology as well as their clinical presentation or diagnosis procedure and treatment. Cerebrovascular disease is found to be the first of the causes that most frequently produce symptomatic seizures in the elderly, followed by toxic-metabolic disorders, traumas, alcoholic deprivation and central nervous system infections. The management of a patient suspected of having seizures should include a complete clinical

history, which contains the personal and familial background and information from the patient himself or herself and from the witnesses who have observed the episode. A diagnostic study should be initiated and should include a complete analytic study, an imaging test and neurophysiological study. The differential diagnosis should be performed with different entities, especially with transitory ischemic accidents, vasovagal syncopes and transitory global amnesia episodes. When treatment is initiated, the balance between risk of recurrence, the benefits of avoiding the consequences of a second seizure, the significant psychosocial implications produced by epilepsy on the quality of life in the elderly and the risk of side effects from the epilepsy drugs should be considered.

Key words

Epilepsy. Elderly. Seizures. Antiepileptics.

Las crisis comiciales representan la manifestación clínica de una súbita, anormal y excesiva descarga sincronizada de una población neuronal hiperexcitable. Por epilepsia entendemos aquella situación clínica caracterizada por la recurrencia crónica de las crisis (1). A pesar de tratarse de una de las enfermedades más antiguas reconocidas y de su alta prevalencia entre la población anciana, es habitualmente percibida como una entidad poco frecuente e importante. Además, su manejo se realiza habitualmente a través de la extrapolación de los datos conocidos en poblaciones más jóvenes, cuando su etiología, diagnóstico, presentación clínica y tratamiento tiene una serie de características propias.

EPIDEMIOLOGÍA

Tanto las crisis comiciales como la epilepsia se encuentran entre los más frecuentes trastornos neurológicos del anciano. Si se estudia la distribución de la incidencia de la epilepsia, todos los trabajos demuestran que, tras un pico en la infancia, se mantiene estable a lo largo de la vida adulta; pero a partir de la sexta década se produce un dramático incremento, que se mantiene con cada década. Así, la incidencia de crisis comiciales agudas, entendiendo como tales a aquellas crisis sintomáticas que

Correspondencia: Gregorio Jiménez Díaz. Servicio de Geriatría. Hospital Universitario San Carlos. Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.

Recibido el 26-7-00; aceptado el 6-9-00.

TABLA I. Causas de crisis sintomáticas

1. Enfermedad cerebrovascular.
2. Trastornos metabólicos.
Hipo e hiperglucemia. Hiponatremia. Uremia. Hipocalcemia.
3. Deprivación alcohólica o de fármacos hipnótico-sedantes.
4. Infecciones sistémicas y del SNC.
Meningitis, neumonía, sepsis urinaria.
5. Fármacos y sustancias de abuso.
<i>Antibióticos.</i> • Beta-lactámicos. • Quinolonas. • Isoniazida. • Ganciclovir.
<i>Anestésicos y antiarrítmicos.</i> • Antagonistas beta-adrenérgicos. • Anestésicos locales. • Antiarrítmicos clase 1B.
<i>Inmunosupresores.</i> • Ciclosporina.
<i>Psicotropos.</i> • Antidepresivos. • Antipsicóticos. • Litio.
<i>Teofilina.</i>
<i>Contrastes radiográficos.</i>
<i>Drogas de abuso.</i> • Anfetaminas. • Cocaína. • Fenciclidina. • Metilfenidato.

se producen en el seno de un trastorno tóxico-metabólico o de una agresión aguda al sistema nervioso central (SNC), se ha estimado en 100 por 100.000 en la población mayor de 60 años (2-4). Un estudio británico demuestra que entre el 25 y el 30% de las crisis comiciales se producen en individuos mayores de 65 años (5). De la misma manera, la incidencia de la epilepsia también muestra un pico en los grupos de mayor edad, situándose en 134 por 100.000 en los mayores de 65 años (2-6), así como la prevalencia, que se ve incrementada notablemente a partir de los 65 años, llegando a situarse en el 1,2% en los mayores de 85 años (7).

ETIOLOGÍA

La etiología de las crisis comiciales y de la epilepsia varián igualmente con la edad de presentación. En el anciano, las causas que más frecuentemente provocan crisis sintomáticas son la enfermedad cerebrovascular, seguida

de trastornos tóxico-metabólicos, traumatismos, depravación alcohólica e infecciones del SNC (5, 8) (tabla I). Al valorar la etiología de la epilepsia también la enfermedad cerebrovascular se encuentra a la cabeza, siendo la responsable de aproximadamente un tercio de los casos (2, 9). La enfermedad de Alzheimer está también asociada a un mayor riesgo de desarrollo de epilepsia, atribuyéndose el 10% de los casos (10). Otras causas corresponden a tumores (4%), traumatismos (1%) e infecciones (0,6%) (8). En diferentes estudios no se llega a establecer una causa etiológica definida para aproximadamente el 50% de los casos, aunque probablemente se trate de una sobreestimación, ya que estudios de imagen adicionales con Resonancia Magnética son capaces de hallar una causa cerebrovascular subyacente en muchos de ellos (10, 11).

CLASIFICACIÓN

Las crisis comiciales se clasifican siguiendo las características clínicas en dos grandes grupos, siendo la principal diferenciación la conservación o no de la conciencia. Desde 1981 se mantiene la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia, donde se agrupan en crisis parciales y crisis generalizadas (12) (tabla II). Al contrario que en otros grupos de edad, las crisis parciales son el tipo más frecuente en el anciano, a las que diferentes estudios adscriben el 45-80% de las crisis (10, 11, 13), situándose a la cabeza las crisis parciales complejas. Otra característica diferencial es la mayor incidencia de status epiléptico entre los ancianos, donde hasta el 30% de las crisis puede llegar a presentarse como tal (8, 14).

DIAGNÓSTICO

El primer paso en el manejo de un paciente que ha presentado un episodio comicial es determinar si efectivamente se ha tratado de una crisis; posteriormente habrá que determinar el tipo de crisis. En la evaluación de un episodio comicial son fundamentales:

1) *Historia clínica:* se deben recoger datos relevantes de los antecedentes personales y familiares (edad, género, historia familiar de epilepsia, uso de alcohol o drogas, antecedentes de traumatismos craneales), así como obtener la mayor información posible tanto del propio paciente (desencadenantes, presencia de síntomas previos, uso y cumplimentación de medicación, etc.) como de los testigos (detallada descripción del episodio, actitud tras la crisis, etc.) (8, 15).

2) *Electroencefalograma (EEG):* Se debe realizar un EEG cuando no se ha podido alcanzar un diagnóstico de epilepsia. El EEG ayuda a clasificar el tipo de crisis y aporta datos sobre la existencia de posibles lesiones estructurales. Hay que tener en cuenta que el único marcador diagnóstico en el EEG es la recogida de una crisis y que la especificidad en el diagnóstico de un EEG interictal dis-

TABLA II. Clasificación internacional de las crisis comiciales (ILAE, 1981) (12)

A) Crisis parciales	
1. <i>Crisis parciales simples.</i>	
– Con síntomas motores.	Con automatismos.
Focales motoras sin progresión.	– Con trastorno de conciencia inicial.
Jacksonianas.	Simple trastorno de conciencia.
Versivas.	Con trastorno de tipo simple (A1-A4).
Posturales.	Con automatismos.
Fonatorias.	
– Con síntomas somatosensoriales o sensoriales.	3. <i>Crisis parciales con evolución a generalizadas tónico-clónicas (GTC).</i>
Somatosensoriales.	– Crisis parciales simples que evolucionan GTC.
Visuales.	– Crisis parciales complejas que evolucionan GTC.
Auditivos.	– Crisis parciales simples que evolucionan a complejas y secundariamente a GTC.
Olfatorios.	
Gustativos.	
Vertiginosos.	
– Con síntomas o signos vegetativos.	
– Con síntomas psíquicos.	
Disfásicos.	
Dismnésicos.	
Cognitivos.	
Afectivos.	
Ilusorios.	
Alucinatorios estructurados.	
2. <i>Crisis parciales complejas.</i>	
– De inicio parcial simple, seguido de trastorno de conciencia.	
Inicio parcial simple (A1-A2) y trastorno de conciencia.	
	B) Crisis generalizadas
	1. <i>Crisis de ausencia.</i>
	Ausencias típicas.
	Simple trastorno de conciencia.
	Con automatismos.
	Con componente mioclónico.
	Con componente atónico.
	Con componente tónico.
	Con componente vegetativo.
	Ausencias atípicas.
	2. <i>Crisis mioclónicas.</i>
	3. <i>Crisis tónico-clónicas.</i>
	4. <i>Crisis atónicas.</i>
	5. <i>Espasmos infantiles.</i>
	C) Crisis inclasificables

minuye notablemente, si bien ésta se ve incrementada con EEG repetidos. Por otra parte, el envejecimiento produce en el EEG diversos cambios que no deben ser interpretados como indicativos de epilepsia (10, 16).

3) *Pruebas de imagen:* Se debe realizar una prueba de imagen en la evaluación diagnóstica de todo anciano con crisis comiciales con el fin de identificar causas potencialmente tratables (tumor, absceso, hemorragia). La resonancia magnética es el procedimiento de elección por ser superior a la tomografía computerizada para demostrar estos procesos patológicos (8, 17, 18).

4) *Otras pruebas:* Todo paciente con una crisis de reciente comienzo debe tener análisis que incluyan: sistemático de sangre, bioquímica básica con iones, calcio, pruebas de función hepática y renal y un análisis de orina. No se realizará punción lumbar de forma rutinaria a menos que exista sospecha de infección del SNC o la crisis tenga lugar en el contexto de un cuadro febril (8).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque con una la exploración física y una historia clínica detallada es posible aclarar la mayor parte de los epi-

sodios de pérdida transitoria de conciencia, en algunos casos la distinción se hace difícil. En la población anciana las entidades que más frecuentemente presentan dificultades diagnósticas con las crisis comiciales son: síncope vasovagal, accidente isquémico transitorio, amnesia global transitoria y vértigo (tabla III). Además hay que tener en cuenta que las frecuentes crisis parciales que se producen en esta población pueden ser fácilmente atribuidas a cuadros confusionales, o incluso éstos pueden ser la forma de presentación de un status no convulsivo. Finalmente, como en cualquier grupo de edad, debe hacerse el diagnóstico diferencial con las pseudocrisis o crisis psicogena (8-10).

TRATAMIENTO

Si la decisión de iniciar un tratamiento con un fármaco antiepiléptico (FAE) debe ser siempre sopesada escrupulosamente, esta responsabilidad se incrementa notablemente en el anciano. Por un lado, el proceso de envejecimiento provoca cambios en diferentes sistemas del organismo que conducen a modificaciones en la farmacocinética de los FAE. Por otra parte, en el anciano es enormemente frecuente la pluripatología y la consiguiente

TABLA III. Datos que ayudan a distinguir entre situaciones frecuentes en el anciano

	<i>Crisis comicial</i>	<i>Síncope</i>	<i>TIA</i>	<i>AGT</i>	<i>Vértigo</i>
<i>Aura</i>	A veces	Sensación de mareo	No	No	No
<i>Duración</i>	1-2 minutos	De segundos a minutos	De minutos a horas	De minutos a horas	De minutos a días
<i>Efecto de la postura</i>	Ninguno	Variable	Ninguno	Ninguno	Variable
<i>Síntomas</i>	Variables	Pérdida de tono, sacudidas clónicas	Déficits que siguen un patrón vascular	Confusión, amnesia	Náusea, ataxia, tinnitus
<i>Incontinencia</i>	Variable	Variable	No	No	No
<i>Frecuencia cardiaca</i>	Aumentada	Irregular, disminuida	Variable	No se afecta	Variable
<i>Síntomas postictales</i>	Confusión, sueño	Alerta	Alerta	Alerta	Alerta
<i>EEG durante el episodio</i>	Patrón epileptiforme	Enlentecimiento difuso	Enlentecimiento focal	Raramente enlentecimiento	No produce efecto

TIA: Accidente isquémico transitorio AGT: Amnesia global transitoria.

polifarmacia, lo que aumentará las interacciones de los FAE y el riesgo de aparición de efectos secundarios. Finalmente, no se deben olvidar las profundas implicaciones psicosociales que la epilepsia produce en los ancianos, especialmente en cuestiones como el riesgo de caídas, el desarrollo de inmovilidad, el efecto neuropsicológico de la enfermedad, decisiones sobre la conducción y, en definitiva, el impacto sobre la calidad de vida (8, 19). Las principales preguntas que se deben contestar antes de iniciar un tratamiento antiepileptico son cuándo iniciararlo, con qué fármaco, cuándo suspenderlo y cómo realizar el seguimiento.

¿Cuándo iniciar el tratamiento?

La única razón para iniciar tratamiento con un FAE es evitar la recurrencia de las crisis, por lo que éste sólo debería recomendarse cuando exista una razonable posibilidad de tal recurrencia. Así, una única crisis con un desencadenante claro (trastorno hidroelectrolítico, depresión alcohólica, fármacos...), no implica tendencia a la recurrencia, por lo que no debería iniciarse tratamiento. El riesgo de recurrencia a los cinco años tras una primera crisis se sitúa en el 35% y asciende hasta el 75% tras una segunda crisis (20, 21). Entre los factores que determinan un mayor riesgo de recurrencia destaca la presencia de crisis parciales, existencia de parálisis postictal, presencia de patrón epileptiforme en el EEG, existencia de lesión estructural, historia familiar de epilepsia y una exploración neurológica anormal (8, 22). El inicio del tratamiento con FAE reduce a la mitad el riesgo de recurrencia (23), por lo

que la decisión individual de comenzar el tratamiento antiepileptico en un paciente con una crisis comicial se debe tomar teniendo en cuenta el balance entre el riesgo de recurrencia, los beneficios de evitar las consecuencias de una segunda crisis y el riesgo de efectos secundarios de los FAE.

A la vista de estos datos se recomienda el inicio de tratamiento con FAE en los casos de crisis generalizadas tónico-clónicas con crisis mioclónicas o de ausencias previas o en los casos en los que el paciente considere inaceptable el riesgo de recurrencia. La decisión de tratar crisis parciales se tomará en función de la frecuencia y severidad de las crisis. No se recomienda el inicio profiláctico de tratamiento tras un traumatismo craneal (24), aunque se recomienda su instauración tras una primera crisis, siempre teniendo en cuenta la posibilidad de suspenderlo, aunque no existe recogida evidencia acerca del momento adecuado para llevarla a cabo.

¿Qué fármaco utilizar?

El principal problema a la hora de prescribir FAE en el anciano es la falta de grandes estudios controlados, por lo que la mayor parte de la información se basa en la extrapolación de estudios en adultos más jóvenes. La primera duda se establece al decidir si se utiliza un FAE clásico o un nuevo FAE. Sobre los primeros (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona, clonazepán) se tiene una mayor experiencia en su uso y un mejor conocimiento de los efectos secundarios; respecto a estos

TABLA IV. Dosificación de fármacos antiepilepticos en el anciano

Fármaco	Dosis inicial	Vía eliminación
Carbamazepina	4-6 mg/kg/d	Hepática
Gabapentina	600 mg/d	Renal
Lamotrigina	50 mg/d	Hepática
Fenobarbital	2 mg/kg/d	Hepática/Renal
Fenitoína	3 mg/kg/d	Hepática
Primidona	50 mg/d	Hepática
Tiagabina	2-4 mg/d	Hepática
Topiramato	25 mg/d	Hepática/Renal
Ácido valproico	5-10 mg/kg/d	Hepática

se ha prestado especial atención a los posibles efectos deletérios sobre la función cognitiva, comprobándose en diferentes estudios que no se producen significativos efectos adversos en este campo, por lo que la elección de uno de estos fármacos debe hacerse considerando otro tipo de efectos secundarios (25-27).

En la última década se han desarrollado nuevos FAE (lamotrigina, topiramato, felbamato, gabapentina, vigabatrina, tiagabina) que han mostrado su eficacia y tolerabilidad (28, 29). Sin embargo no se ha realizado prácticamente ningún estudio controlado con el fin de comprobar su eficacia y seguridad en la población anciana. Atendiendo al perfil teórico que se le exigiría al antiepileptico ideal en el anciano, probablemente la gabapentina y la lamotrigina serían los nuevos FAE que más se aproximarían. Ambos han probado su eficacia tanto en monoterapia como asociados a otros FAE (30, 31), pero tan sólo lamotrigina ha sido valorada en ancianos en un estudio randomizado bien diseñado, que sugiere su utilidad en monoterapia en esta población, aunque presenta un coste mucho mayor (32).

Para el control de las crisis parciales se recomienda iniciar el tratamiento con carbamazepina y probablemente lamotrigina (32, 33), manteniéndose como fármacos de segunda opción fenitoína, valproico y gabapentina. En las crisis generalizadas se recomienda iniciar el tratamiento con valproico y probablemente lamotrigina, permaneciendo como segunda opción fenitoína. En las ausencias se recomienda el uso de ethosuximida. Independientemente del FAE que se decida utilizar, como regla general en el anciano se debe introducir a una dosis baja que se debe ir incrementando de forma lenta y progresiva, prestando especial atención a la aparición de efectos secundarios. En la tabla IV se recogen las dosis de inicio recomendadas para diferentes FAE, así como su vía de eliminación.

¿Cómo realizar el seguimiento?

La determinación de niveles séricos de FAE no debe realizarse sin una clara indicación clínica, siendo las más

importantes asegurar el cumplimiento del tratamiento, especialmente en casos de refractariedad, y establecer la existencia de toxicidad. Salvo estas indicaciones, no debería utilizarse la monitorización de niveles para ajustar las dosis del tratamiento (34). En el seguimiento de los ancianos que siguen tratamiento con fenitoína, fenobarbital y carbamazepina hay que prestar especial atención a los efectos secundarios que producen sobre el metabolismo del calcio. En pacientes en tratamiento con estos FAE se han observado niveles séricos de calcio y 25(OH)vitaminaD significativamente menores, lo que se ha atribuido tanto a un incremento de la inducción enzimática hepática de la vitamina D y sus metabolitos por parte de los FAE, como a un efecto directo de éstos sobre el metabolismo celular del calcio. Por ello, a los pacientes en tratamiento con estos FAE se les debe recomendar mantener un buen estado nutricional y un adecuado nivel de actividad física, así como asegurar la ingesta diaria de 1.500 mg de calcio y 800 UI de vitamina D. A los seis meses de haber iniciado el tratamiento se debería realizar determinación de calcio sérico y de 25(OH)vitaminaD; si ésta se encontrara por debajo de los niveles normales se debería iniciar tratamiento con 50.000 UI de vitamina D y continuar con dosis de mantenimiento, a fin de conseguir que los niveles de 25(OH)vitaminaD se sitúen dentro del rango normal, valorándolo a través de determinaciones anuales. De la misma manera, si la calciuria de 24 horas estuviera por debajo de valores normales, se debería incrementar la ingesta de calcio (35).

¿Qué hacer cuando falla el tratamiento?

Antes de plantearse una modificación del tratamiento se recomienda determinar niveles séricos de la medicación con el fin de confirmar el cumplimiento del paciente y variar la dosis si fuera necesario. Si se decide añadir otro FAE al tratamiento hay que recordar que la intención debe ser mantener al paciente con el menor número de fármacos para controlar las crisis. Aproximadamente el 30% de los casos no llega a controlarse a pesar de optimizar el tratamiento farmacológico (8). Algunos de estos casos podrían beneficiarse del tratamiento quirúrgico. Existen pocos estudios realizados en población anciana, pero los realizados demuestran que este tratamiento puede ser tan eficaz como cuando se lleva a cabo en adultos más jóvenes, por lo que la edad no debería ser un criterio de exclusión por sí misma (8, 36, 37).

¿Cuándo suspender el tratamiento?

Al igual que al tomar la decisión de iniciar un tratamiento antiepileptico, la posibilidad de suspenderlo debe soportarse con la probabilidad de la recurrencia de las crisis tras su abandono y por tanto llevarse a cabo cuando ésta sea lo suficientemente pequeña. A la vista de los datos obtenidos en los diferentes estudios, se recomienda discutir

la suspensión de la medicación con aquellos pacientes que hayan estado libres de crisis al menos dos años, teniendo en cuenta que la mayor probabilidad de recurrencia la muestran aquellos que presentan crisis tónico-clónicas o mioclónicas, los que toman más de un FAE, los que presentan anomalías en el EEG, los que han experimentado una o más crisis desde el inicio del tratamiento y aquellos que siguen tratamiento desde hace más de diez años. El abandono de la medicación se debe hacer progresivamente en un periodo de varios meses. Se debería discutir el abandono si el paciente desea conducir vehículos (38-40).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrendelli JA. Seizures and epilepsy. En: Hazzard WR, Blass JP, Effinger WH, Halter JB, Ouslander JG, eds. Principles of geriatric medicine and gerontology- 4th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 1317-22.
2. Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 1992; 33(Supl 4):S6-S14.
3. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34:453-68.
4. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996;71:576-86.
5. Tallis R, Hall G, Craig I, Dean A. How common are epileptic seizures in old age? *Age Ageing* 1991;20:442-8.
6. Olafsson E, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Incidence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. *Epilepsia* 1996;37: 951-5.
7. De la Court A, Breteler MM, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam Study. *Epilepsia* 1996;37:141-7.
8. Sirven JL. Epilepsy in older adults: causes, consequences and treatment. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1291-301.
9. Willmore LJ. Management of epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 1996; 37(Supl 6):S23-S33.
10. Thomas RJ. Seizures and epilepsy in the elderly. *Arch Intern Med* 1997;157:605-17.
11. Rowan AJ. Reflections on the treatment of seizures in the elderly population. *Neurology* 1998;5 (Supl 4):S28-S33.
12. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
13. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: A prospective population based study. *Epilepsia* 1996;37:224-9.
14. Hersdorffer DC, Logoscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998;50:735-41.
15. Consensus statements. Medical management of epilepsy. *Neurology* 1998;51 (Supl 4):S39-S43.
16. Chadwick D. Diagnosis of epilepsy. *Lancet* 1990;336:291-5.
17. Jack CR Jr. Magnetic resonance imaging in epilepsy. *Mayo Clin Proc* 1996;71:695-711.
18. Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997;120:339-77.
19. Willmore LJ. Antiepileptic drug therapy in the elderly. *Pharmacol Ther* 1998;78:9-16.
20. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990;40:1163-70.
21. Hauser WA, Rich SS, Lee JRJ, Annegers JF, Anderson VE. Risk of Recurrent Seizures after Two Unprovoked Seizures. *N Engl J Med* 1998; 338:429-34.
22. Willmore LJ. Epilepsy emergencies. The first seizure and status epilepticus. *Neurology* 1998;51(Supl 4):S34-S38.
23. First Seizure Trial Group. Randomised clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993;43:478-83.
24. Schierhout G, Roberts I. Antiepileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury (Cochrane review). En: The Cochrane Library. Oxford: Update software; 1999. p. 4.
25. Craig I, Tallis R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative study. *Epilepsia* 1994;35:381-90.
26. Prevey ML, Delaney RC, Cramer JA, Cattanach L, Collins JF, Mattson RH. Effect of valproate on cognitive functioning. Comparison with carbamazepine. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study 264 Group. *Arch Neurol* 1996;53:1008-16.
27. Read CL, Stephen LJ, Stolarek IH, Paul A, Sills GJ, Brodie MJ. Cognitive effects of anticonvulsant monotherapy in elderly patients: a placebo-controlled study. *Seizure* 1998;7:159-62.
28. Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ* 1996;313: 1169-74.
29. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997;38:859-80.
30. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, Alexander J, Murray GH, Garofalo EA, Pierce MW. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. *Neurology* 1998;51:1282-8.
31. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, Gross M, Gibberd FB, Perkin GD, et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999;40:601-7.
32. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsia* 1999;37:81-7.
33. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study N° 264 Group. *N Engl J Med* 1992;327:765-71.
34. Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, Gatti G, Bartoli A, Monaco F, Perucca E. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. The Italian TDM Study Group in Epilepsy. *Epilepsy* 2000;41:222-30.
35. Lukert BP. Glucocorticoid and Drug-induced Osteoporosis. En: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 278-82.
36. Sirven JL, Malamat BL, Liporace JD, O'Connor MJ, Sperling MR. Safety and efficacy of temporal lobectomy in patients aged 50 and older. *Neurology* 1998;50 (Supl 4):A201.
37. Sirven JL, Sperling M, Naritoku D, Schachter S, Labar D, Holmes M, et al. Vagus nerve stimulation therapy for epilepsy in older adults. *Neurology* 2000;54:1179-82.
38. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991;337:1175-80.
39. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 1993;306:1374-8.
40. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994;44:601-8.