



Guía basada en evidencia: Manejo de primera crisis no provocada en adultos

Reporte del Subcomité de Desarrollo de Guías de la *American Academy of Neurology* y la *American Epilepsy Society*

Allan Krumholz, MD
 Samuel Wiebe, MD
 Gary S. Gronseth, MD
 David S. Gloss, MD
 Ana M. Sanchez, MD
 Arif A. Kabir, MD
 Aisha T. Liferidge, MD
 Justin P. Martello, MD
 Andres M. Kanner, MD
 Shlomo Shinnar, MD,
 PhD
 Jennifer L. Hopp, MD
 Jacqueline A. French,
 MD

Dirección para correspondencia a
American Academy of Neurology:
guidelines@aan.com

RESUMEN

Objetivo: Aportar recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento de la primera crisis no provocada en adultos.

Métodos: Definimos preguntas relevantes y revisamos sistemáticamente los estudios publicados de acuerdo con los criterios de clasificación de la evidencia de la *American Academy of Neurology*; basamos nuestras recomendaciones en el nivel de evidencia.

Resultados y recomendaciones: Los adultos con una primera crisis no provocada deberían ser informados de que el riesgo de recurrencia de crisis es mayor durante los 2 primeros años (21-45%) (Nivel A), y las variables clínicas asociadas a un mayor riesgo incluyen un insulto cerebral previo (Nivel A), un EEG con anomalías epileptogénicas (Nivel A), una anomalía cerebral significativa en las imágenes (Nivel B) y una crisis nocturna (Nivel B). El tratamiento con una droga antiepiléptica (DAE), en comparación con un retraso en el tratamiento esperando una segunda crisis, probablemente reduzca el riesgo de recurrencia durante los primeros 2 años (Nivel B), pero puede no mejorar la calidad de vida (Nivel C). A largo plazo (> 3 años), es poco probable que el tratamiento inmediato con DAE mejore el pronóstico, medido por una remisión sostenida de crisis (Nivel B). Los pacientes deberían ser advertidos de que el riesgo de los eventos adversos (EA) de las DAE va de un 7% a un 31% (Nivel B) y que estos EA son probablemente leves y reversibles. Las recomendaciones clínicas sobre si iniciar un tratamiento inmediato con DAE luego de una primera crisis deberían estar basadas en valoraciones individualizadas que consideren el riesgo de recurrencia contra los EA de la terapia con DAE, las preferencias de los pacientes instruidos y advirtiendo que el tratamiento inmediato no va a mejorar el pronóstico a largo plazo de la remisión de crisis, pero que reducirá el riesgo de crisis durante los primeros 2 años. *Neurology*® 2015;84:1705-1713.

GLOSARIO

AAN = *American Academy of Neurology*; **CDV** = calidad de vida; **DAE** = droga antiepiléptica; **EA** = evento adverso; **IC** = intervalo de confianza; **ILAE** = *International League Against Epilepsy* (Liga Internacional de Lucha contra la Epilepsia).

Un número estimado de 150.000 adultos se presentan anualmente con una primera crisis no provocada en los Estados Unidos.¹ Incluso una sola crisis es un evento traumático física y psicológicamente que supone preguntas diagnósticas y terapéuticas difíciles, y tiene grandes consecuencias sociales (por ej., pérdida de privilegios de manejo, limitaciones para el empleo).^{2,3} Las crisis recurrentes suponen incluso problemas mayores y más costosos.²⁻⁴ Por lo tanto, los enfoques óptimos basados en evidencia para la evaluación y el manejo de adultos luego de una primera crisis no provocada y la prevención de recurrencias con una droga antiepiléptica (DAE), son importantes. Una guía práctica del 2007 se dedica a

la evaluación de una primera crisis no provocada en adultos;³ la presente guía práctica analiza la evidencia en cuanto al pronóstico y al tratamiento.

Incluimos estudios de adultos con una primera crisis no provocada y excluimos aquellos pacientes con más de una crisis al momento de la presentación.^{3,5,6} Las crisis no provocadas son clasificadas en 1 de 2 categorías generales: (1) crisis de etiología desconocida, o (2) crisis en relación con una lesión cerebral preexistente demostrada o a un trastorno progresivo del SNC (llamadas “crisis sintomáticas remotas”).⁵ Excluimos estudios de crisis provocadas, definidas como aquellas debidas a una condición sintomática aguda (por ej., trastorno

Del Department of Neurology, Maryland Epilepsy Center (A.K.) y Department of Neurology (A.M.S., A.A.K., J.P.M., J.L.H.), University of Maryland School of Medicine, Baltimore; US Department of Veterans Affairs (A.K.), Maryland Healthcare System, Epilepsy Center of Excellence, Baltimore, MD; Department of Clinical Neuroscience (S.W.), University of Calgary Faculty of Medicine, Canada; Department of Neurology (G.S.G.), University of Kansas School of Medicine, Kansas City, KS; Department of Neurology (D.S.G.), Geisinger Health System, Danville, PA; Department of Emergency Medicine (A.T.L.), George Washington University School of Medicine, Washington, DC; Department of Neurology (A.M.K.), International Center for Epilepsy, University of Miami Miller School of Medicine, FL; Departments of Neurology, Pediatrics, and Epidemiology & Population Health (S.S.), Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, Bronx; and New York University Comprehensive Epilepsy Center (J.A.F.), New York, NY. Aprobado por el *Guideline Development Subcommittee* el 16 de noviembre de 2013; por el *Practice Committee* el 20 de enero de 2014; por el *AES Board of Directors* el 13 de febrero de 2014; y por el *AANI Board of Directors* el 1 de diciembre de 2014.

Esta guía fue endosada por la *World Federation of Neurology* el 20 de mayo de 2014, y por la *American Neurological Association* el 21 de mayo de 2014.

Ir a Neurology.org para declaraciones de intereses completas. La información sobre fondos y aquellas declaraciones relevantes para los autores, si existiesen, se encuentran al final del artículo.

metabólico o tóxico, trauma cerebral, infarto cerebral), y que difieren de la no provocadas en cuanto al pronóstico.^{3,5-7}

Esta guía práctica considera la evidencia en cuanto a pronóstico y tratamiento de los adultos con una primera crisis no provocada; una guía del 2003 analiza esto en niños.⁸ Nos hicimos 3 preguntas: (1) ¿Cuáles son los riesgos de una recurrencia de crisis luego de una primera crisis? (2) ¿El tratamiento inmediato con una DAE reduce o cambia (a) riesgos a corto plazo de una recurrencia de crisis o (b) pronóstico a largo plazo de mantenerse libre de crisis o en remisión? (3) ¿Para aquellos pacientes con una prescripción inmediata de DAE, cuáles son los riesgos de eventos adversos (EA)?

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO ANALÍTICO Esta es una evaluación basada en evidencia de una revisión sistemática de la literatura publicada en inglés y basada en los estándares de procedimiento del 2004 establecidos por el Subcomité de Desarrollo de Guías⁹ de la *American Academy of Neurology* (AAN) (ver apéndices e-1 y e-2 en el sitio web de *Neurology*[®] en *Neurology.org*). Realizamos la búsqueda en las bases de datos de MEDLINE, Embase y Cochrane Central Register of Controlled Trials (1966 a marzo de 2013), y revisamos la literatura para publicaciones relevantes utilizando criterios establecidos. Ver apéndice e-3 para la estrategia de búsqueda completa y apéndice e-4 para los criterios de inclusión y exclusión.⁹

Identificamos 2613 artículos, obtenidos todos en forma de resumen, y seleccionamos 281 para una revisión de texto completo. De los artículos seleccionados, 47 fueron juzgados relevantes y aceptables. Revisamos sistemáticamente y clasificamos los 47 artículos de acuerdo con el esquema de clasificación de evidencia de AAN para artículos pronósticos y terapéuticos (apéndice e-5). Relacionamos las recomendaciones con la fuerza de la evidencia primariamente sobre la base de los estudios clasificados como Clase I o II (apéndice e-6). El apéndice e-7 presenta todos los artículos clasificados. Las tablas e-1 a e-4 muestran los datos.

ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA Riesgo de recurrencia de crisis.

Pregunta. Para el adulto que se presenta con una primera crisis no provocada, ¿cuáles son los riesgos de recurrencia de crisis?

Evidencia. Identificamos 2 estudios pronósticos Clase I¹⁰⁻¹⁴ y 8 estudios pronósticos Clase II¹⁵⁻²² que evaluaban la probabilidad de recurrencia de crisis que tendría un adulto con una primera crisis no provocada, y estimamos la recurrencia de crisis de este conjunto de datos, que incluyó estudios donde el tratamiento con DAE no fue aleatorizado o controlado (tabla 1, figura 1). Las crisis tónico-clónicas generalizadas fueron el tipo más frecuente de crisis, con algunos estudios que incluían solamente pacientes con este tipo de crisis.^{12,13,17,22} Estos estudios, incluyendo sujetos tratados y no tratados con DAE, demostraron que la incidencia acumulada de recurrencia de crisis aumenta en el tiempo, con una mayor cantidad de recurrencias en los primeros 2 años luego de la crisis inicial, y el mayor riesgo en el primer año (por ej., 32% a 1 año, en comparación con un 46% a los 5 años) (tabla 1, figuras 1 y 2). La identificación de las características del paciente y las diferencias de tratamiento entre los estudios pueden dar cuenta en parte de la amplia diferencia en cuanto a las tasas de recurrencia observadas. Si el reclutamiento a los ensayos fue retrasado por semanas o meses, los pacientes pueden experimentar una recurrencia y convertirse en no elegibles.^{11,12,15,16} También, la recurrencia de crisis fue menor para pacientes tratados con DAE en la mayoría de estos estudios, pero el tratamiento frecuentemente no fue aleatorizado.^{10,11,16,17,19,20} Estos 2 factores llevarían a una variabilidad y subestimación del riesgo de recurrencia.

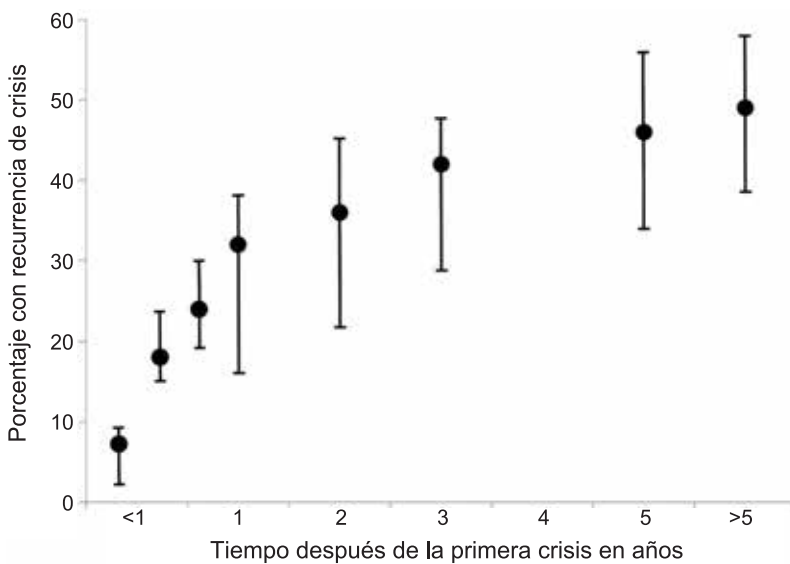
También identificamos variables clínicas encontradas en los estudios, asociadas con un mayor riesgo de recurrencia de crisis. Los factores más consistentes encontrados asociados con una mayor recurrencia de crisis luego de una primera crisis no provocada incluyeron una lesión o insulto cerebral previo causal de la crisis,^{3,11,13,19,23,24} un EEG con anomalías epileptiformes (caracterizadas por

Tabla 1 Riesgo de recurrencia de crisis luego de una primera crisis no provocada en adultos (Estudios Clase I y II)

Ref.	Clase	Edad, años	No.	Recurrencias de crisis en tiempos variables, n (%)								
				Tratados	1 m	3 m	6 m	1 año	2 años	3 años	5 años	> 5 años
10,11	I	70% > 19	238	164 (69)	-	-	-	38 (16)	50 (21)	60 (29)	70 (34)	81 (39)
12,13	I	72% > 16	397	204 (51)	24 (6)	58 (15)	75 (19)	98 (25)	111 (28)	-	-	-
17	II	≥ 16	147	62 (42)	-	-	39 (27)	50 (34)	60 (41)	61 (41)	-	-
18	II	Media > 20	76	36 (47)	2 (3)	18 (24)	20 (26)	22 (29)	-	-	-	-
16	II	≥ 16	306	41 (13)		55 (18)	79 (26)	111 (36)	136 (44)	144 (47)	-	-
19	II	75% > 15	424	?	38 (9)	89 (21)	127 (30)	153 (36)	191 (45)	204 (48)	237 (56)	244 (58)
20	II	14-91	497	127 (26)	-		-	191 (38)	-	-	-	-
15	II	60% > 20	812	404 (50)	-		179 (22)	-	288 (35)	-	378 (46)	398 (49)
21	II	≥ 16	228	113 (50)	-	-	-	68 (30)	-	-	-	-
22	II	18-50	87	45 (52)	-		-	30 (34)	37 (43)	39 (45)	-	-
Total			3.212	1196 (43)	64 (7)	220 (18)	519 (24)	761 (32)	873 (36)	508 (42)	685 (46)	723 (49)

Abreviaturas: Ref. = referencia

Figura 1 Porcentajes de pacientes con una primera crisis que experimentan una crisis recurrente en el tiempo



Este gráfico está basado en un modelo de porcentajes agrupados con efecto fijo de los datos en la tabla 1 y muestra el promedio acumulado y el rango para cada período desde el primer mes a más de 5 años.

espigas u ondas agudas),^{3,11-13,16-19,23,24} una anomalía cerebral significativa en imágenes (juzgada como la causa de la crisis),^{3,6,9,20,24} y una crisis nocturna.^{16,17} De los dos estudios Clase I^{11,13} y los dos de Clase II,^{19,20} la mayoría confirmó que los individuos con una crisis relacionada a una lesión cerebral previa^{11,13,19,20} (incluso aquellas debido a un infarto cerebral, trauma, infección del SNC, parálisis cerebral y anomalía en el desarrollo cognitivo), la llamada crisis “sintomática remota”,^{5,11,23,24} demostraron un riesgo 2 veces mayor de recurrencia de crisis. Ese riesgo aumentado se ve ilustrado en un estudio representativo de tasas de recurrencia de crisis de 26%, 41% y 48% a 1, 3 y 5 años, respectivamente, en comparación con un 10%, 24% y 29% en esos mismos intervalos para pacientes con una crisis de causa desconocida.¹¹ En cuanto a los hallazgos en EEG, la mayoría de 2 estudios Clase I^{11,12} y 4 Clase II¹⁶⁻¹⁹ confirmaron un aumento similar en la recurrencia de crisis para la anomalía epileptiforme. Un aumento en el riesgo de recurrencia de crisis también se nota respecto a la presencia de una anomalía en la imagen cerebral, como una RM o TC, en 2 estudios Clase II^{16,20} y 1 Clase III,²⁵ con aproximadamente un 10% de los sujetos con lesiones estructurales clínicamente significativas.^{3,16,20} De igual manera, 2 estudios Clase II^{16,17} reportaron un riesgo aumentado similar para pacientes que experimentaron una crisis nocturna, en comparación con aquellos cuya primera crisis ocurrió mientras estaban despiertos. Los siguientes son ejemplos representativos de riesgos de recurrencia o razones de riesgo aumentados de estudios con cohortes mixtas de sujetos tratados y no tratados con DAE:

- Un insulto cerebral previo como causa de la crisis estuvo asociado con un aumento en la tasa relativa de recurrencia de crisis de 1 a 5

años de 2,55 (intervalo de confianza [IC] del 95% 1,44-4,51) en comparación con aquella en pacientes con crisis de causa desconocida.¹¹

- Un EEG con anomalías epileptiformes estuvo asociado con un aumento en la tasa relativa de recurrencia de crisis de 1 a 5 años de 2,16 (IC 95% 1,07-4,38) en comparación con aquella en pacientes sin dichas anomalías.¹¹
- Una imagen cerebral anormal estuvo asociada con un aumento en la *hazard ratio* de crisis de 1 a 4 años de 2,44 (IC 95% 1,09-5,44) en comparación con aquellos pacientes sin anomalías en imagen.²⁵
- Una crisis nocturna estuvo asociada con un aumento en el *odds ratio* de riesgo de recurrencia de crisis de 1 a 4 años de 2,1 (IC 95% 1,0-4,3) en comparación con pacientes con crisis mientras estaban despiertos.¹⁷

En contraste, las variables clínicas que no estaban consistentemente asociadas con un riesgo aumentado de recurrencia de crisis luego de una primera crisis no provocada en adultos, incluyeron la edad del paciente, el sexo, la historia familiar de crisis, el tipo de crisis y la presentación con estatus epiléptico o crisis discretas múltiples (2 o más) dentro de las primeras 24 horas con recuperación entre ellas.^{3,10,11,20,23,24}

Conclusión. Sobre la base de los datos de estudios incluyendo cohortes mezcladas de pacientes tratados y no tratados con DAE, un adulto con una primera crisis no provocada tiene mayor riesgo de recurrencia relativamente temprana, durante los primeros 2 años (21-45%), y especialmente en el primer año (2 estudios Clase I, 8 estudios Clase II), y este riesgo parece ser menor en pacientes tratados con DAE.

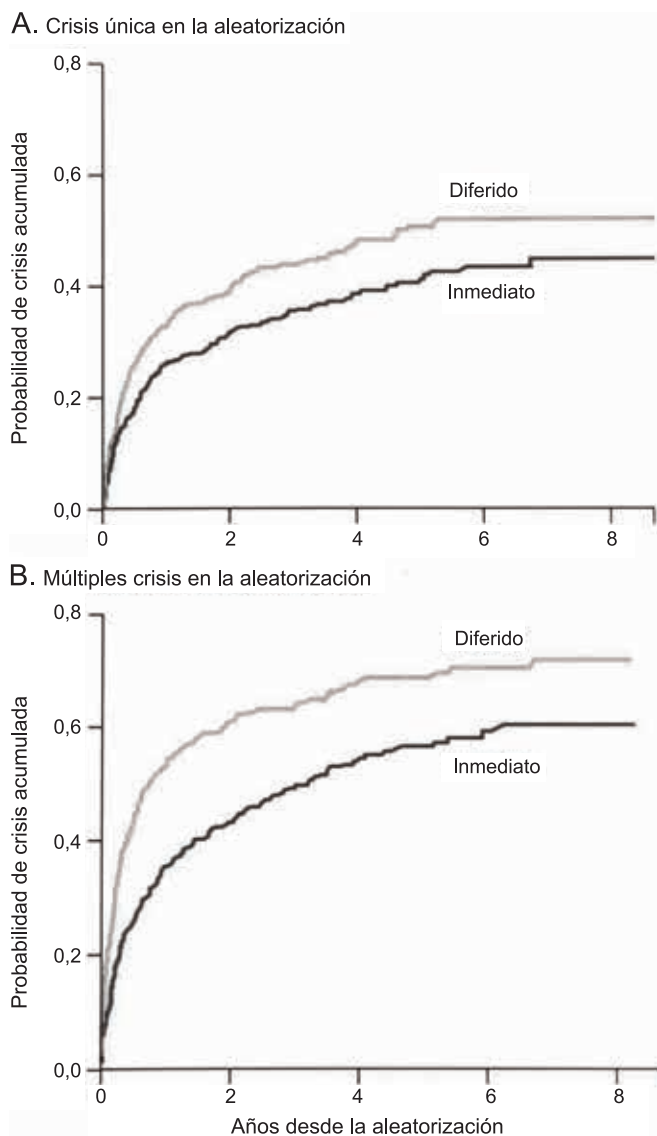
El riesgo de recurrencia de crisis aumenta en ciertas circunstancias clínicas. Estas incluyen una lesión o insulto cerebral previo causal de la crisis (2 estudios Clase I, 2 estudios Clase II), un EEG con anomalías epileptiformes (2 estudios Clase I, 4 estudios Clase II), una anomalía significativa en la imagen cerebral (2 estudios Clase II, 1 estudio Clase III) y una crisis nocturna (2 estudios Clase II).

Manejo. Para evaluar evidencia sobre si el tratamiento inmediato con DAE de una primera crisis no provocada en adultos cambia el pronóstico, consideramos (1) el riesgo de recurrencia de crisis a corto plazo, y (2) el potencial a largo plazo de remisión de crisis.

Pregunta. Para el adulto que se presenta con una primera crisis no provocada, ¿el tratamiento inmediato con DAE cambia el pronóstico a corto plazo (2 años) de recurrencia de crisis?

Evidencia. Identificamos 1 estudio Clase I¹²⁻¹⁴ y 4 estudios Clase II^{15,18,21,22,26} que evaluaron este problema (tabla 2). La terapia inmediata con DAE luego de una primera crisis no provocada en adultos reduce significativamente el riesgo de crisis a corto plazo, que fue definido como un plazo de 2 años (figura 1). Aunque el riesgo acumulado de recurrencia de crisis aumenta en el tiempo, la mayoría de las recurrencias ocurren durante el primer año (tabla 1, figuras 1 y 2). El tratamiento inmediato

Figura 2 Proporción acumulada de pacientes que experimentan una crisis recurrente luego de la aleatorización, comparando tratamiento inmediato vs diferido



La proporción acumulada de pacientes con una primera crisis no provocada que experimentan un recurrencia de crisis luego de la aleatorización y comparación de pacientes con un tratamiento inmediato con droga antiépiléptica vs pacientes con tratamiento diferido en cuanto a la recurrencia de crisis (A), y en este estudio específico, comparación de aquellos individuos con los pacientes que tuvieron múltiples crisis antes de la aleatorización al tratamiento (B). Reimpreso de *The Lancet* (Marson et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2007–2013), © 2005, con el permiso de Elsevier.¹⁵

con DAE reduce de forma convincente ese riesgo durante los primeros 2 años desde la crisis inicial, con el único estudio Clase I y 3 de los 4 Clase II demostrando recurrencias de crisis significativamente menores (tabla 2). Un meta-análisis de efectos aleatorios de los datos en la tabla 2 indica una reducción del riesgo absoluto en la recurrencia de crisis del 35% (IC 95% 23–46%) en una comparación entre el tratamiento inmediato o diferido con DAE en los datos agrupados de 2 años. El tratamiento inmediato en el único estudio Clase I significó una terapia iniciada en la primera semana de la crisis índice,^{12,13} mientras que en 1 estudio Clase II, fue

en la primera semana en el 30% de los sujetos, en el primer mes en el 55% y en los primeros 3 meses en el 81%.¹⁵ Los detalles en relación con lo que significa tratamiento inmediato con DAE no fueron provistos en los otros estudios Clase II.^{18,21,22}

A pesar de este riesgo reducido de recurrencia temprana de crisis, el único análisis de calidad de vida (CDV), que es de un estudio Clase II, demuestra que no hay diferencias significativas en las medidas de CDV estándar, validadas a 2 años.^{15,26}

Conclusión. Para adultos que se presentan con una primera crisis no provocada, la terapia inmediata con DAE, en comparación con el no tratamiento, probablemente reduzca el riesgo absoluto de recurrencia de crisis en 35% aproximadamente, durante los 2 primeros años (1 estudio Clase I, 4 estudios Clase II), pero podría no afectar la CDV (1 estudio Clase II).

Pregunta. Para el adulto que se presenta con una primera crisis no provocada, el tratamiento inmediato con DAE en comparación con el retraso del mismo esperando una recurrencia de crisis, ¿tiene influencia en el pronóstico, en referencia a la potencial remisión de crisis a largo plazo (> 3 años)?

Evidencia. Identificamos 1 estudio Clase I¹²⁻¹⁴ y 1 estudio Clase II¹⁵ que analizaron este problema y el pronóstico a largo plazo (tabla 3). La métrica generalmente aceptada para evaluar la evolución a largo plazo y el pronóstico es la tasa de remisión de crisis, ésta es una medida del mantenimiento libre de crisis durante un período específico, típicamente de 2 a 5 años.¹²⁻¹⁵ Los estudios demostraron que el tratamiento inmediato con DAE luego de una primera crisis no provocada, en comparación con un retraso en el tratamiento a la espera de una nueva crisis, no aumenta la incidencia de la remisión sostenida de crisis (tabla 3). La sobrevida a largo plazo sólo fue evaluada en un estudio Clase III,²⁷ que, aunque limitado por el tamaño de la muestra, nota que el tratamiento inmediato no afecta la mortalidad durante un período de 20 años.

Conclusión. Para adultos que se presentan con una primera crisis no provocada, el tratamiento inmediato con DAE, en comparación con el retraso en el mismo a la espera de una segunda crisis, probablemente no mejora la posibilidad de conseguir una remisión sostenida de crisis a largo plazo (> 3 años) (1 estudio Clase I, 1 estudio Clase II).

Riesgos del tratamiento con DAE. Pregunta. Para el adulto que se presenta con una primera crisis no provocada, ¿cuál es la naturaleza y la frecuencia de EA con el tratamiento con DAE?

Evidencia. Identificamos 4 estudios Clase II^{12,15,21,22} y 1 estudio Clase III²⁸ que evaluaron la naturaleza y la frecuencia de EA (tabla e-5). Estos estudios se enfocaron en los efectos de las DAE en el riesgo de recurrencia e incluyeron datos sobre los EA de la medicación. Aunque estos artículos se enfocaron específicamente en poblaciones con primeras crisis no provocadas, se reportan hallazgos comparables en estudios en pacientes con epilepsia de reciente comienzo inicialmente tratados de forma similar con DAE.^{2,29-32}

La incidencia reportada de EA de DAE en adultos inicialmente tratados con una DAE por una

Tabla 2 Tasas para recurrencia de crisis a corto plazo (1 y 2 años) luego de una primera crisis no provocada en adultos, en relación con el tratamiento inmediato con droga antiepiléptica (estudios Clase I y II)

Ref.	Clase	No.	Tratados, n (%)	Tasa recurr. tratados, n (%)	Tasa recurr. no tratados, n (%)	Duración seguimiento, años
12-14	I	397	204 (51)	36 (18) ^a	75 (39)	2
18	II	76	36 (47)	4 (11) ^a	18 (45)	1
15	II	812	404 (50)	129 (32)	159 (39)	2
21	II	228	113 (50)	5 (4) ^a	63 (55)	1
22	II	87	45 (52)	9 (20) ^a	28 (66)	2
Total		1.600	804 (50)	183 (23)	343 (43)	1 o 2

Abreviaturas: Ref. = referencia; Recurr. = recurrencia.

^aDiferencia significativa, $p < 0,05$.

primera crisis no provocada es del 7 al 31% para una variedad de DAE (tabla e-5). No se describió ninguna muerte relacionada a una DAE o reacciones alérgicas con riesgo de vida, pero el tamaño de la población fue limitado. Los EA reportados en estos estudios parecen ser leves y reversibles cuando el paciente afectado es rotado a otra DAE.^{13,15} Las DAE incluyeron a la fenitoína, el fenobarbital, la carbamazepina, el ácido valproico y la lamotrigina,^{12,15,21,22,28} algunas de las cuales pueden ser consideradas ahora como DAE antiguas, pero eran DAE estándar, utilizadas comúnmente, al momento de los estudios.³⁰ Aunque las DAE pueden causar diferentes EA, se sabe que la mayoría de los eventos son dosis-dependientes y reversibles a través de la reducción de dosis o discontinuación de la droga responsable.^{30,31}

La evidencia de los reportes de EA de DAE en poblaciones comparables de pacientes con epilepsia, algunos tratados con drogas más nuevas, apoyan los riesgos bajos de las DAE.³⁰ Por ejemplo, un estudio de pacientes con epilepsia de nuevo inicio encontró que la monoterapia inicial con DAE, ya sea fenitoína o topiramato, estuvo asociada con EA que conducen a la discontinuación de la DAE en solo un 7% a 13% de los pacientes.³² Otro estudio en un grupo mezclado de pacientes con epilepsia inicialmente tratada con DAE encontró que los EA no ocurrían más frecuentemente que en los controles no tratados, y propuso que esto era debido a que las drogas típicamente eran iniciadas como monoterapia y a bajas dosis.³¹

Conclusión. Para adultos con una primera crisis no provocada inmediatamente tratados con DAE, los estudios sobre la naturaleza e incidencia de EA indican un amplio rango de EA predominantemen-

te leves y reversibles que ocurren en aproximadamente un 7% a 31% de los pacientes (4 estudios Clase II, 1 estudio Clase III).

RECOMENDACIONES Los adultos que se presentan con una primera crisis no provocada deberían ser informados de que la posibilidad de una recurrencia de crisis es mayor durante los primeros 2 años luego de la primera crisis (21-45%) (Nivel A).

Los médicos también deberían advertir a estos pacientes que los factores clínicos asociados con un riesgo aumentado de recurrencia de crisis incluyen un insulto cerebral previo como un infarto o trauma (Nivel A), un EEG con anomalías epileptiformes (Nivel A), una anomalía significativa en la imagen cerebral (Nivel B) o una crisis nocturna (Nivel B).

Los médicos deberían advertir a los pacientes que, aunque la terapia inmediata con DAE -en comparación con un retraso en el tratamiento hasta la aparición de una segunda crisis- posiblemente reduzca el riesgo de una recurrencia de crisis a 2 años (Nivel B), puede no mejorar la CDV (Nivel C).

Los médicos deberían advertir a los pacientes que a largo plazo (> 3 años), el tratamiento inmediato con DAE probablemente no mejore el pronóstico de una remisión sostenida de crisis (Nivel B).

Los pacientes deberían ser advertidos que su riesgo de tener EA por DAE va de un 7% a un 31%, y que estos EA son predominantemente leves y reversibles.

CONTEXTO CLÍNICO Para un adulto con una primera crisis, el riesgo de recurrencia involucra preocupaciones mayores y genera la pregunta sobre si el tratamiento inmediato con DAE es lo aconsejable.^{33,34} Es un principio propuesto y ahora generalmente aceptado, que cuando un paciente con una primera crisis tiene crisis subsiguientes, una DAE debería ser iniciada porque el riesgo de otras crisis adicionales es muy alto (57% el primer año y 73% a los 4 años), con el riesgo aumentando proporcionalmente luego de cada recurrencia subsiguiente a medida que el intervalo de tiempo entre las crisis se acorta.³³ En contraste, el tratamiento inmediato con DAE al momento de la primera crisis no provocada tampoco está bien aceptado y es debatido.^{34,35}

Para un paciente con una primera crisis no provocada, la posibilidad de una recurrencia de crisis puede ser estimada y estratificada sobre la base de los factores clínicos, con un mayor riesgo asociado a un insulto o lesión cerebral previa como causa de la crisis, un EEG con anomalías epileptiformes, una anomalía significativa en la imagen cerebral o una crisis nocturna.^{3,16,17,23,24} Dicha estratificación de riesgo puede ayudar a guiar al médico en su consejo a los pacientes sobre sus riesgos para una recurrencia de crisis y opciones para el manejo. En algunas instancias, el riesgo estadístico de un paciente para una recurrencia de crisis puede acercarse al de uno para quien el tratamiento inmediato con DAE generalmente es aceptado, como aquellos que ya hayan experimentado varias crisis.^{12,13,15} Un reporte reciente de la Liga Internacional de Lucha contra la Epilepsia (ILAE, *International League Against Epilepsy*) promueve una nueva definición clínica

Tabla 3 Tasas de 2 años de remisión de crisis durante un mayor plazo (> 3 años), comparando el tratamiento inmediato vs el diferido con droga antiepiléptica de una primera crisis no provocada en adultos (estudios clase I y II)

Ref.	Clase	No.	Tratamiento inmediato, n (%)	Remisión, tratamiento inmediato, n (%)	Remisión, tratamiento diferido, n (%)	Duración del seguimiento
12-14	I	419	215 (51)	174 (81), NS	159 (78)	Más de 3 años ^a
15	II	812	404 (50)	372 (92), NS	375 (92)	5 años ^b
Total		1231	619 (50)	546 (88)	534 (87)	

Abreviaturas: NS = diferencia no significativa; Ref. = referencia.

^aLas tasas de remisión de crisis de 5 años en pacientes seguidos por más tiempo tampoco fueron significativamente diferentes.

^bLas tasas de mayor remisión de crisis en pacientes seguidos por más tiempo tampoco fueron significativamente diferentes.

práctica de la epilepsia, que enfatiza la importancia de estimar el riesgo de recurrencia de individuos con una primera crisis no provocada.³⁴ La ILAE expande el diagnóstico de epilepsia más allá del estándar previo y requiere al menos 2 crisis no provocadas, para incluir a personas con una sola crisis no provocada y un alto riesgo (al menos 60%) de recurrencia de crisis en el período subsecuente de 10 años. Sin embargo, como indica nuestro análisis y advierte la ILAE, la falta de evidencia en cuanto a los factores de riesgo específicos y sus interacciones, supone limitaciones.

Algunos de estos factores de riesgo pueden ser predictores independientes de riesgo de recurrencia, mientras otros (por ej., una lesión cerebral previa como causa de la crisis, o una anomalía en la imagen cerebral) posiblemente estén relacionados.^{3,8,12,23,24} Los números relativamente pequeños de sujetos en estudios evaluando este problema limitan la fortaleza de la evidencia.^{2,3,24} Sólo 2 estudios analizan evidencia específicamente relacionada a los efectos aditivos o covarianza de los factores de riesgo para recurrencia de crisis luego de una primera crisis, y alcanzaron de alguna manera conclusiones diferentes. Un estudio notó que el único factor de riesgo independiente para recurrencia de crisis era un EEG con anomalías epileptiformes,¹² y el otro reportó que una crisis sintomática remota como etiología es el único factor de riesgo independiente.²⁰ Debido a esta falta de evidencia, se sugiere cautela en cuanto al cálculo del riesgo aditivo de recurrencia de crisis luego de una primera crisis no provocada. El reporte de la ILAE establece que: "Ninguna fórmula puede ser aplicada para riesgos aditivos debido a que faltan datos con relación a cómo combinar dichos riesgos; dichos riesgos deben ser decididos sobre consideraciones individualizadas."³⁴ Dicha cautela también se aplica a las decisiones en el tratamiento con DAE.³⁴

Las indicaciones de tratamiento inmediato con DAE se basan ampliamente, pero no solamente, en estimaciones del riesgo individual de recurrencia de crisis.^{33,34} Los médicos que planean prescribir una DAE para el tratamiento deberían considerar también cuidadosamente la terapéutica específica de la droga y los perfiles de EA en una base individualizada.³⁰ La evidencia indica que la terapia inmediata con DAE posiblemente reduzca el riesgo de recurrencia de crisis para individuos con una primera crisis no provocada, particularmente durante los primeros 2 años. Tal prevención de recurrencia de crisis, incluso en el corto plazo, puede ser importante, con mayores implicancias para adultos que para niños. Para adultos, las recurrencias de crisis pueden causar consecuencias psicológicas y sociales tan serias como la pérdida de los privilegios de manejo y limitaciones en el empleo.² Aun así, un estudio controlado Clase II que compara el tratamiento inmediato con DAE con el tratamiento diferido hasta una recurrencia de crisis, no encontró diferencias significativas en medidas de CDV estándar a 2 años. Sin embargo, ese estudio también notó que pacientes que no fueron inmediatamente tratados con DAE, tenían más posibilidades de tener restricciones de manejo.²⁶

El pronóstico a largo plazo para pacientes con una primera crisis, medida por el mantenimiento

libre de crisis, demuestra que no hay un beneficio para el tratamiento inmediato con DAE.^{13,15} Más aún, aunque la recurrencia de crisis supone algún riesgo físico, o incluso la muerte,^{2,15} no hay evidencia de que el tratamiento inmediato con DAE reduzca ese riesgo y mejore la CDV.^{12,14,15,26} También, el único estudio que evalúa la incidencia de muerte súbita sin explicación luego de una primera crisis no provocada demuestra que no hay ventajas con la terapia inmediata con DAE.¹⁵

RECOMENDACIONES PARA INVESTIGACIONES

FUTURAS Para pacientes con una primera crisis, los estudios rigurosos, bien diseñados, que analizan técnicas de manejo de pacientes, intervenciones y consejo con enfoque en las evoluciones, como la CDV, son limitados y necesarios.² Por ejemplo, sería de ayuda saber cuándo, cómo y por quién un paciente debería ser aconsejado en cuanto a las leyes de manejo y otros problemas sociales como el empleo. Tales cuestiones también pueden guiar la preferencia personal de los pacientes en cuanto a las DAE. Un estudio notó que solo el 21% de todos los pacientes con primeras crisis reciben un consejo correcto sobre sus limitaciones de manejo.³⁵ También se estimulan más estudios sobre preferencias de pacientes, factores psicosociales y medidas de CDV, y deberían ser incorporados en la toma de decisiones y el desarrollo de guías.^{2,34,36}

Este problema sobre exactamente cómo usar los datos complicados sobre riesgo de recurrencia y remisión de crisis para guiar el manejo es una pregunta que requiere futuras investigaciones y clarificaciones.³⁴ Los modelos estadísticos predictivos para analizar tales riesgos, aunque complejos y difíciles, han demostrado ser factibles y potencialmente útiles.^{25,37} Estos tipos de modelos y análisis predictivos se beneficiarían de datos adicionales sobre la extensión, efectos aditivos potenciales y tiempo de los riesgos de recurrencia de crisis asociados con variables clínicas específicas, como la etiología de la crisis, los hallazgos en EEG y las imágenes cerebrales. También sería importante determinar el grado en el cual el tratamiento con DAE puede influenciar el riesgo de recurrencia de crisis para cada uno de aquellos factores clínicos tomados de forma individual o en conjunto.

También hay una necesidad de una investigación mejor y más enfocada en la naturaleza y los riesgos de EA con el tratamiento con DAE para pacientes con una crisis inicial. Los estudios existentes de EA de DAE para tales pacientes reportan resultados utilizando las DAE más viejas (tabla e-5), pero las DAE nuevas pueden tener EA menores y diferentes.^{2,30} Por lo tanto, se necesitan y se deben estimular estudios actualizados utilizando DAE nuevas para la terapia inicial, para esta y para poblaciones de pacientes comparables.³⁰

También falta investigación en cuanto a la discontinuación de DAE en pacientes con una primera crisis no provocada o con recurrencia que reciben DAE. Es importante para los pacientes saber por cuánto tiempo pueden necesitar tomar una DAE una vez que esta fue iniciada, y los riesgos de la discontinuación de la DAE, ya que este tipo de información podría ayudar al paciente a tomar la

decisión sobre el inicio de una DAE. Hay algunos datos sobre estos asuntos en grupos mezclados de pacientes con varios tipos de epilepsia o crisis, que llegaron a estar libres de crisis y discontinuaron las DAE; sin embargo, se necesitan más estudios porque estos datos pueden no aplicarse a individuos que experimentaron sólo una crisis inicial.³⁸

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Allan Krumholz: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de datos, borrador/visión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para el contenido intelectual importante, supervisión del estudio. Sam Wiebe: adquisición de datos, análisis o interpretación de datos, borrador/visión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para el contenido intelectual importante. Gary Gronseth: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de datos, borrador/visión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para el contenido intelectual importante. David Gloss: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de datos, borrador/visión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para el contenido intelectual importante. Ana Sanchez: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de datos, borrador/visión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para el contenido intelectual importante. Arif Kabir: adquisición de datos, análisis o interpretación de datos, borrador/visión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para el contenido intelectual importante. Aisha Liferidge: adquisición de datos, análisis o interpretación de datos, borrador/visión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para el contenido intelectual importante. Justin Martello: adquisición de datos, análisis o interpretación de datos, borrador/visión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para el contenido intelectual importante. Andres Kanner: adquisición de datos, análisis o interpretación de datos, borrador/visión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para el contenido intelectual importante. Shlomo Shinnar: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de datos, borrador/visión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para el contenido intelectual importante. Jennifer Hopp: adquisición de datos, análisis o interpretación de datos, borrador/visión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para el contenido intelectual importante. Jacqueline French: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de datos, borrador/visión del manuscrito, revisión crítica del manuscrito para el contenido intelectual importante, supervisión del estudio.

FONDOS PARA EL ESTUDIO

Esta guía fue desarrollada con el apoyo financiero de la *American Academy of Neurology*.

DECLARACIÓN DE INTERESES

A. Krumholz sirve en el comité editorial de *Clinical EEG and Neuroscience*, y ha recibido regalías de UpToDate. S. Wiebe ha recibido fondos de investigación del Alberta Heritage Medical Research Foundation, el Canadian Institutes for Health Research, el M.S.I. Foundation of Alberta, y el Hotchkiss Brain Institute of the University of Calgary. G. Gronseth no tiene declaraciones relevantes al manuscrito. D. Gloss es un consultor médico pago de medicina basada en evidencia para la American Academy of Neurology. A. Sanchez, A. Kabir, A. Liferidge y J. Martello no tienen nada que declarar relevante al manuscrito. A. Kanner sirve como editor de la revista *Epilepsy Currents* y como editor regional de *Epileptology*; sirve en los comités editoriales de *Epilepsy & Behavior* y *CNS Spectrums*; y ha recibido regalías de *Psychiatric Issues in Epilepsy, Second Edition: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment; Psychiatric Controversies in Epilepsy; y Depression in Neurologic Disorders*. S. Shinnar ha servido en comités de consejo científico para Acorda, Questcor y Upsher-Smith; ha recibido regalías para *Febrile Seizures* y honorarios de Questcor, UCB, y Upsher-Smith; ha recibido fondos para investigación del National Institute of Neurological Disorders and Stroke y el Citizens United for Research in Epilepsy Foundation; y ha dado su testimonio experto. J. Hopp ha recibido regalías de publicaciones de UpToDate y honorarios de charlas para UCB Pharma, ha servido como disertante para UCB Pharma y GlaxoSmithKline, y ha dado su testimonio experto. J. French ha servido como consultor para Acorda, Biotie, Eisai Medical Research, GlaxoSmithKline, Impax, Johnson & Johnson, LCGH, Marinus, Novartis, Pfizer, Sunovion, SK Life Science, Supernus Pharmaceuticals, UCB, Upsher-Smith, y Vertex; ha recibido becas de Eisai Medical Research, Epilepsy Research Foundation, Epilepsy Study Consortium, Epilepsy Therapy Project, Lundbeck, Pfizer, y UCB; y es presidente del Epilepsy Study Consortium. Todas las consultas son hechas como parte del Consortium, y los impuestos son pagados al Consortium. New York University recibe apoyo para salarios del Consortium. Ir a Neurology.org para declaraciones completas.

RENUNCIAS

Las guías de práctica clínica, advertencias prácticas, revisiones sistemáticas y otras guías publicadas por la American Academy of Neurology

y sus afiliados son evaluaciones de la información científica y clínica aportada como un servicio educativo. La información: (1) no debe ser considerada inclusiva de todos los tratamientos adecuados, métodos de cuidado o como una ley del estándar de cuidado; (2) no es actualizada continuamente y puede no reflejar la evidencia más reciente (la nueva evidencia puede emerger entre el tiempo durante el cual la información es desarrollada y cuando es publicada o leída); (3) sólo incluye las preguntas específicamente identificadas; (4) no es mandatoria de ningún tipo de curso de cuidado médico particular; y (5) no tiene la intención de sustituir el juicio profesional independiente del que provee el tratamiento, ya que la información no aprecia la variación individual entre pacientes. En todos los casos, el curso de acción seleccionado debería ser considerado por el tratante en el contexto del tratamiento del paciente individual. El uso de la información es voluntario. La AAN provee esta información en una base "como es", y no da garantías, expresadas o implícitas, en cuanto a la información. La AAN específicamente renuncia a cualquier garantía en cuanto a la adecuación de un uso o propósito particular. La AAN no asume la responsabilidad de cualquier daño o injuria a personas o propiedades a raíz de lo relacionado con el uso de esta información o por cualquier error u omisión.

CONFLICTO DE INTERÉS

La American Academy of Neurology (AAN) y la American Epilepsy Society (AES) están comprometidas a producir guías de práctica clínica (GPC) independientes, críticas y veraces. Se realizan esfuerzos significativos para minimizar los conflictos de interés potenciales que influyen en las recomendaciones de esta GPC. En la medida de lo posible, la AAN y la AES separan aquellos que tienen un papel financiero en el éxito o fracaso de los productos incluidos en las GPC y los desarrolladores de las guías. Los formularios de conflictos de interés fueron obtenidos de todos los autores y revisados por un comité de revisión antes de la iniciación del proyecto. La AAN y la AES limitan la participación de autores con conflictos de interés sustanciales. La AAN y la AES prohíben la participación comercial en los fondos de los proyectos de guías. Los borradores de las guías han sido revisados por al menos 3 comités de la AAN, al menos 1 de la AES, una red de neurólogos, revisadores de *Neurology* y representantes de las áreas relacionadas. La AAN Guideline Author Conflict of Interest Policy puede ser vista en www.aan.com. Para información completa de este proceso acceda al manual de procedimiento de la AAN del 2004.⁹

Recibido el 10 de marzo de 2014. Aceptado en su formato final el 30 de octubre de 2014.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008;49(suppl 1):8–12.
2. Institute of Medicine (US) Committee on the Public Health Dimensions of the Epilepsies; England MJ, Livermari CT, Schultz AM, Strawbridge LM, editors. *Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding*. Washington, DC: The National Academies Press; 2012.
3. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al. Practice parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2007;69:1996–2007.
4. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, et al. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia* 2000;41:342–351.
5. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592–596.
6. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CORALE study. Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l'Epilepsie. *Epilepsia* 2001;42:464–475.
7. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50:1102–1108.
8. Hirtz D, Berg A, Bettis D, et al. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure:

- report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003;60:166–175.
9. American Academy of Neurology. *Clinical Practice Guideline Process Manual*, 2004 ed. St. Paul, MN: American Academy of Neurology; 2004.
 10. Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, McRoberts SM. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med* 1982;307:522–528.
 11. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990;40:1163–1170.
 12. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group). Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993;43:478–483.
 13. Musicco M, Behgi E, Solari A, Viani F; First Seizure Trial Group (FIRST Group). Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997;49:991–998.
 14. Leone MA, Solari A, Beghi E; FIRST Group. Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect the long-term remission of epilepsy. *Neurology* 2006;67:2227–2229.
 15. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D; 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.
 16. Hopkins A, Garman A, Clarke C. The first seizure in adult life: value of clinical features, electroencephalography, and computerised tomographic scanning in prediction of seizure recurrence. *Lancet* 1988;1:721–726.
 17. Bora I, Seckin B, Zarifoglu M, Turan F, Sadikoglu S, Ogul E. Risk of recurrence after first unprovoked tonic-clonic seizure in adults. *J Neurol* 1995;242:157–163.
 18. Das CP, Sawhney IM, Lal V, Prabhakar S. Risk of recurrence of seizures following a single unprovoked idiopathic seizure. *Neurol India* 2000;48:357–360.
 19. Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia* 1986;27:43–50.
 20. Kho LK, Lawn ND, Dunne JW, Linto J. First seizure presentation: do multiple seizures within 24 hours predict recurrence? *Neurology* 2006;67:1047–1049.
 21. Chandra B. First seizure in adults: to treat or not to treat. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94(suppl):S61–S63.
 22. Gilad R, Lampl Y, Gabbay U, Eshel Y, Sarova-Pinchas I. Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence. *Arch Neurol* 1996;53:1149–1152.
 23. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965–972.
 24. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 2008;49(suppl 1):13–18.
 25. Hui AC, Tang A, Wong KS, Mok V, Kay R. Recurrence after a first untreated seizure in the Hong Kong Chinese population. *Epilepsia* 2001;42:94–97.
 26. Jacoby A, Gamble C, Doughty J, Marson A, Chadwick D; Medical Research Council MESS Study Group. Quality of life outcomes of immediate or delayed treatment of early epilepsy and single seizures. *Neurology* 2007;68:1188–1196.
 27. Leone MA, Vallalta R, Solari A, Beghi E; FIRST Group. Treatment of a first tonic-clonic seizure does not affect mortality: long-term follow-up of a randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:924–927.
 28. Ruggles KH, Haessly SM, Berg RL. Prospective study of seizures in the elderly in the Marshfield Epidemiologic Study Area (MESA). *Epilepsia* 2001;42:1594–1599.
 29. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). *Management of Newly Diagnosed Patients with Epilepsy: A Systematic Review of the Literature* (AHRQ Publication No. 01-E038). Rockville, MD: Agency for Health Research Quality, U.S. Department of Health and Human Services; 2001.
 30. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004;62:1252–1260.
 31. Perruca P, Jacoby A, Marson AG, et al. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures: a case control study. *Neurology* 2011;76:273–279.
 32. Ramsay E, Faught E, Krumholz A, et al; CAPSS-272 Study Group. Efficacy, tolerability, and safety of rapid initiation of topiramate versus phenytoin in patients with new-onset epilepsy: a randomized double-blind clinical trial. *Epilepsia* 2010;51:1970–1977.
 33. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998;338:429–434.
 34. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–482.
 35. Edmondstone WM. How do we manage the first seizure in adults? *J R Coll Physicians Lond* 1995;29:289–294.
 36. Krahn M, Naglie G. The next step in guideline development: incorporating patient preferences. *JAMA* 2008;300:436–438.
 37. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW; MRC MESS Study Group. Prediction of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317–322.
 38. Bonnett LJ, Shukralla A, Tudur-Smith C, Williamson PR, Marson AG. Seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal and the implications for driving: further results from the MRD Antiepileptic Drug Withdrawal Study and a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1328–1333.