

Epilepsia post ictus.

Post-stroke epilepsy.

Juan E. Toro Pérez ¹, Mirla V. Villafuerte ², Jorge G. Burneo ³.

RESUMEN

En las personas mayores de 60 años, el ictus es la causa más frecuente de epilepsia. La tasa global de epilepsia post ictus varía del 2% al 4%. La localización cortical y el tamaño de la isquemia son los factores que están asociados con crisis epilépticas post ictus. Las crisis epilépticas de inicio tardío se asocian frecuentemente con el desarrollo de epilepsia post ictus, siendo su principal manifestación clínica las convulsiones parciales con generalización secundaria. Además de los estudios de imagen, el electroencefalograma es de considerable ayuda durante el inicio de crisis, así como durante el seguimiento, donde el patrón más frecuente son ondas lentas focales. El tratamiento con drogas antiepilépticas debe iniciarse con bajas dosis, y lentamente incrementarlas hasta alcanzar la dosis efectiva. Los nuevos fármacos son los preferidos, debido a su baja tasa de efectos colaterales.

PALABRAS CLAVE: Epilepsia, ictus, accidente cerebrovascular, ataque cerebrovascular, convulsiones

SUMMARY

In people over 60 years, stroke is the most frequent cause of epilepsy. The overall rate of post-stroke epilepsy varies from 2% to 4%. The location and size of cortical ischemia are among the factors associated with post-stroke seizures. Late –onset seizures are more frequent associated with the development of post stroke epilepsy, being its main clinical manifestations partial seizures with secondary generalization. In addition to imaging studies, electroencephalography is of considerable assistance during the initial period and during follow-up, where the most common pattern is focal slowing. Antiepileptic drug treatment should be started at low doses and slowly be increased until effective doses are reached. Newer antiepileptic drugs are preferred due to their low rate of side effects.

KEY WORDS: Epilepsy, stroke, Cerebrovascular accident, symptomatic epilepsy Vascular epilepsy.

INTRODUCCIÓN

Una crisis epiléptica es un desorden cerebral paroxístico, generalmente breve y de aparición espontánea con mecanismo fisiopatológico único (descarga neuronal cortical). La recurrencia de las mismas (dos o más) permite hacer el diagnóstico de epilepsia. Asimismo las crisis epilépticas recurrentes y caracterizadas por una edad de presentación, síntomas y signos, perfil temporal, factores desencadenantes

específicos, etiología y pronóstico definido, nos permite identificar un síndrome epiléptico (1).

El accidente cerebrovascular (ACV) o ictus es causado por un trastorno circulatorio cerebral que altera transitoria o definitivamente el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo (2), siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, y es la causa más frecuente de epilepsia en el adulto mayor (3).

¹ Asistente del Servicio de Neurología del Hospital III Essalud Chimbote, Red Asistencial Ancash. Chimbote, Perú.

² Asistente del Servicio de Neurología del Hospital de la Fuerza Aérea del Perú. Lima, Perú.

³ Profesor Asociado de Neurología, Programa de Epilepsia, Western University. London Health Sciences Center. Ontario, Canadá.

El ictus y las crisis epilépticas constituyen problemas neurológicos prevalentes y su coexistencia empeora el pronóstico médico y social, multiplicando la incapacidad que se asocia a cada patología por separado (4-7).

En los ancianos, las crisis epilépticas asociadas al ictus suelen ser focales, aunque frecuentemente presentan generalización secundaria. En general, las dosis de los fármacos antiepilépticos (FAE) en los ancianos son menores en comparación a adultos más jóvenes, teniendo en cuenta los efectos secundarios y las interacciones farmacológicas (8).

Se realizó una búsqueda de información en la base de datos PUBMED/MEDLINE, utilizándose las palabras clave: stroke, seizure, epilepsy, elderly, ictus, convulsión, epilepsia y anciano. Como segundo términos de búsqueda utilizados fueron: 'post-stroke seizure, post-stroke epilepsy, convulsión post-ictus y epilepsia post-ictus; el tercer grupo de palabras claves buscadas fueron las palabras clave: epilepsy guidelines, national institute for clinical excellence, sociedad europea de neurología, sociedad española de neurología, american heart association, stroke, y epilepsy.

Definiciones

En este artículo de revisión se usará el término de acuerdo a la definición obtenida de P K Myint y col (9):

Crisis convulsiva post-ictus (Post-stroke seizures): episodio convulsivo que ocurre después de un ictus de cualquier tipo, sin tener en cuenta el tiempo de inicio después del ictus.

Crisis convulsiva temprana: ocurren dentro de las dos primeras semanas del inicio del ictus (9,60).

Crisis convulsiva tardía: ocurren después de las dos primeras semanas del inicio del ictus(9,60).

Epilepsia post-ictus (Post-stroke epilepsy). Convulsiones recurrentes después de un ictus que cumple con los criterios diagnósticos de epilepsia.

Epilepsia: Condición caracterizada por crisis epilépticas recurrentes (dos o más) no provocadas por alguna causa inmediatamente identificable. (ILAE) (10,11).

Epilepsia de origen tardío: es definida como aquella que ocurre por primera vez después de los 60 años de edad (12).

Epidemiología

La epilepsia es más común en países en vías

de desarrollo (13-17), con prevalencias estimadas ajustadas a la edad entre 2,7/1000 a 17,6/ 1000 habitantes, y con rangos de incidencia de 16/ 100 000 a 51/ 100 000 habitantes(13). Su mayor incidencia ocurre en los extremos de la vida. 13,14 Se han reportado variaciones regionales respecto a la prevalencia de epilepsias, así en el año 2000 se reportó en África la prevalencia de epilepsia de diferentes países con una variación entre el 5.2/1,000 a 58/1,000 habitantes; y una incidencia cruda para todos los tipos de epilepsia de 24.5/100,000, y adicionalmente 13.6/100,000 (56%) con epilepsia de localización sintomática (13,15).

En Latinoamérica en el año 2005 se reportó que la prevalencia de toda la vida oscila entre 6/1000 a 44/1000 habitantes, con una media de 17,8/1000 habitantes y la prevalencia de la epilepsia activa entre 5,1 a 57/1000 habitantes con una media de 12,4/1000 habitantes; con tasas de incidencia varían desde 77,7/100 000 habitantes (Martinica) hasta 190/100 000 habitantes (Ecuador) (16).

Uno de los trabajos más importantes en la evaluación de pacientes con ictus es el realizado por el Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP), en donde se evaluó el riesgo de desarrollar convulsiones, encontrándose que el 11,5 % tuvieron el riesgo único o recurrente de desarrollar convulsiones post-ictus en los primeros cinco años posterior al ictus, siendo los de mayor riesgo los que tuvieron Ictus hemorrágico. Al evaluar el riesgo anual acumulativo encontraron que después de un ictus isquémico este fue de 4,2 % (95 % IC, 2,2 a 6,2) al primer año y de 9,7 % a los cinco años (95 % IC, 3,7 a 15,7); después de una hemorragia intracerebral primaria este fue de 19,9 % (95 % IC, 1,5 a 38,3) al primer año y de 26,1 % a los cinco años (95 % IC, 3,7 a 15,7); y después de hemorragia subaracnoidea 22 % (95 % IC, 2,6 a 41,8) al primer año y de 34,3 % a los cinco años (95 % IC, 0 a 100) (17).

Al realizar un recopilado de los estudios epidemiológicos de epilepsia post ictus, se concluye que la tasa global de epilepsia post ictus isquémico varía del 2 % al 4 % (Tabla 1).

Fisiopatología

Las crisis epilépticas que ocurren luego de un ictus, pueden clasificarse de acuerdo a cuando se presenten. Así, tenemos las de inicio temprano, incluso antes que se manifieste el ictus (principalmente en las isquemias),

o de inicio tardío: después del periodo agudo (Después de los 15 primeros días)(23,24).

En el ictus isquémico la crisis convulsiva de **inicio temprano** es el resultado disfuncional bioquímico de las células neuronales que transforma un tejido normal en un tejido eléctricamente hiperexcitable. Principalmente por el acúmulo extracelular de glutamato, y posteriormente porque las redes neuronales sobrevivientes expuestas a glutamato, pueden desencadenar descargas recurrentes tipo epileptiformes(22).

La crisis convulsiva de **inicio tardío** se piensa que se debe principalmente al desarrollo de gliosis y al desarrollo de cicatriz meningocerebral. Así mismo esto conlleva a que cambios en las propiedades de membrana, interrupción de los impulsos aferentes, pérdida neuronal selectiva y el surgimiento de colaterales que pueden resultar en hiperexcitabilidad y sincronización neuronal suficiente para causar convulsiones.

Una hipótesis reciente plantea que la enfermedad cerebrovascular oculta puede causar epilepsia de origen tardío mediante una disfunción de la unidad neurovascular (endotelio, neuronas y células de la glía). Se producirían cambios en el flujo sanguíneo cerebral y un daño de la barrera hematoencefalica. Así mismo se atribuye una relación causal entre zonas de hipometabolismo focal de oxígeno (frontal, temporal, parietal, y occipital) en pacientes con epilepsia de origen tardío y leucoaraiosis(25). Esto tiene sentido debido a que a los pacientes con mayor edad tienen pérdida neuronal (26) que conlleva a hipometabolismo de oxígeno y a disminución del flujo sanguíneo cerebral, por otro lado también puede haber daño de los vasos sanguíneos cerebrales corticales, lo cual también conlleva a hipometabolismo. Estos mecanismos pueden estar presentes en estos pacientes, y como consecuencia se producirían desacoplamientos neurovasculares (ictus ocultos) así como excitotoxicidad (foco epileptógeno), desencadenando epilepsia (25).

Tabla 1. Porcentaje de convulsiones post ictus isquémico.

Estudios	Crisis Convulsiva Temprana (< 2 sem)	Crisis Convulsiva Tardía (>2 sem)	Epilepsia
So et al (1996) ¹⁸	6% (33/535)	5% (27/436)	4% (18/436)
Burn et al (1997) ¹⁷	2% (10/545)	3% (17/545)	3% (18/545)
Bladin et al (2000) ¹⁹	4.8% (78/1632)	3.8% (62/1632)	2 % (34/1632)
Lamy et al (2003) ²⁰	2.4% (14/550)	3.4% (20/550)	2% (11/ 550)

Tabla 2. Predictores independientes de Epilepsia después de un Ictus isquémico.

Estudios	Crisis Convulsiva Temprana (< 2 sem)	Crisis Convulsiva Tardía (>2 sem)	Epilepsia
So et al (1996) ¹⁸	Localización Cortical	Convulsión temprana. Ictus recurrente	Convulsión temprana. Ictus recurrente
Burn et al (1997) ¹⁷	Localización Cortical	Asociación no significativa	Asociación no significativa
Bladin et al (2000) ¹⁹	Localización Cortical Ictus severo	Localización Cortical Ictus severo	Convulsiones tardías
Lamy et al (2003) ²⁰	Localización Cortical Ictus severo	Infarto extenso Signos corticales Convulsiones tempranas	Convulsiones tardías

En el caso de los ictus hemorrágicos, el mecanismo por el que se producen las convulsiones está al parecer relacionado a metabolitos de la hemoglobina (hierro y hematina) que pueden causar irritación cerebral focal. Esto se ve particularmente en compuestos ricos en hierro, principalmente la hemosiderina; por depósito de los mismos dentro del neurópilo, lo cual desencadenaría descargas epileptiformes; que según estudios experimentales de epilepsia inducida por hierro, se debería a la peroxidación lipídica de la membrana celular iniciado por la presencia de radicales libres. 27,28

En los pacientes con hemorragia subaracnoidea, las crisis precoces se han relacionado con la cantidad de sangre en las cisternas basales, que se encuentra en contacto directo con los lóbulos frontales y temporales.

Factores de riesgo para desarrollar convulsiones post ictus isquémico

Los factores de riesgo relacionados a convulsiones post ictus y al desarrollo de epilepsia son la severidad del deterioro neurológico inicial (29,61), la presencia de un infarto cortical extenso en la imagen cerebral, el subtipo de ictus isquémico (cardioembólico, luego isquemia cerebral transitoria y los aterotrombóticos(30,31)), y la localización (localización anterior (19,32,61) y corticales) (Tabla 2).

En el caso de los factores de riesgo asociados al desarrollo de convulsiones post ictus hemorrágicos son bien conocidas que ocurren al inicio de la hemorragia intracerebral y sirve como un marcador clínico, siendo más frecuentes en aquellos con hemorragias lobares (34%) seguidos de los que tienen hemorragias subcorticales (21 %) (33).

Manifestaciones clínicas

Los tipos de crisis más frecuentes son las de tipo parcial con generalización secundaria, seguido de las generalizadas (35).

En España, se encontró que los tipos de crisis post-ictus son las parciales compleja secundariamente generalizada (56,1%), tonicoclónica (22%), parcial compleja (12,2%), parcial simple (4,9%) y parcial simple secundariamente generalizada (4,9%). Cuando se compararon las crisis de inicio temprano versus la de inicio tardío, no se encontró variación (36).

El *status epilepticus* es también una manifestación frecuente en los mayores de 60 años, asociado a ictus agudo (generalmente de novo) o remoto (secuela), más prolongado y con una mayor tasa de mortalidad (38% en < 60 años y 50 % en >80 años). El tipo de *status* más frecuente es el parcial con generalización secundaria, seguido del tónico clónico generalizado y el parcial simple. También se puede manifestar como *status* no convulsivo caracterizándose por una pérdida de vigilancia, o como un síndrome confusional agudo inespecífico, solo confirmado por el electroencefalograma (35, 37, 38).

Con relativa frecuencia en situaciones especiales, como después de comas postanóxicos (postreanimación cardiopulmonar) estos pacientes pueden presentar crisis epilépticas mioclónicas (39). También se reporta como algo infrecuente estados epilépticos parciales bilaterales asociados a ictus isquémico del área motora suplementaria, estos se manifiestan por una breve postura tónica de las extremidades con más frecuencia a los miembros inferiores (40).

Diagnóstico

Si bien la tomografía como la resonancia magnética son pruebas diagnósticas claves en la enfermedad cerebrovascular, el rol de la clínica y la electroencefalografía son también muy importantes en el diagnóstico de epilepsia, ya que proveen una combinación de elementos fisiológicos y datos anatómicos que nos permiten comprender con más detalle el tema.

Electroencefalograma (EEG)

Los hallazgos electroencefalográficos en pacientes con epilepsia post ictus generalmente muestran ondas lentas focales en rango theta o delta (41). El EEG en el ictus isquémico agudo revela foco delta irregular o polimorfo en el hemisferio afectado con actividad máxima en las regiones frontal, temporal y parietal (cuando se afecta la arteria cerebral media). Conforme se agrega el edema se puede observar mayor número de ondas lentas. Asimismo, si es que ocurre hipertensión intracraneana puede presentarse una actividad delta rítmica intermitente frontal (ADRIF). Después de la resolución de las alteraciones agudas se observa un deterioro gradual de las ondas lentas en las regiones afectadas. Durante el sueño se aprecia depresión de los husos de sueño y de las ondas agudas del vértex en la región afectada (42-44).

Si la región afectada es el área parietal, las ondas lentas pueden ser en rango theta. Si se afecta la arteria cerebral anterior, se evidenciarán ondas lentas frontales con o sin actividad delta rítmica bilateral con lateralización hacia el lado del infarto. Si se afecta el lóbulo occipital o temporal posterior, se evidenciará desaparición del ritmo alfa, y en la fase crónica ausencia del ritmo alfa con arrastre fótico asimétrico lateralizado, de menor voltaje en el lado afectado (42).

Las descargas epilépticas lateralizadas y periódicas (PLEDs) han sido descritas en una minoría de casos de convulsiones de origen tardío, siendo más frecuentes en pacientes con ictus isquémico que tienen crisis epilépticas de origen temprano (44).

Se ha descrito también, durante la fase aguda de ictus isquémicos, particularmente aquellos de origen cardioembólico, que afectan el territorio de la arteria cerebral media, ondas agudas y puntas focales repetitivas de morfología, duración y localización uniforme, pero sin un intervalo definido y cuantificable entre las ondas agudas consecutivas; y PLEDs pero en menos frecuencia (45).

Después de una hemorragia intracerebral, las características electroencefalográficas más frecuentes son las descargas epileptiformes periódicas lateralizadas (PLEDs 13%, GPDs 6%, BIPLEDs 1%); la supresión del ritmo de fondo (9%); y la falta de reactividad (13%) (46).

Tratamiento

En general, las crisis epilépticas debido a ictus, no son refractarias al tratamiento con fármacos antiepilépticos. La elección de un medicamento anticonvulsivante y el tiempo óptimo para el tratamiento de los pacientes con epilepsia post ictus es aún controversial, basándose en estudios poblacionales realizados (47); este debe ser guiado por las características individuales de cada paciente, incluyendo su medicación concomitante y sus comorbilidades (48).

Actualmente no existen guías claras sobre el uso de drogas antiepilépticas en el manejo de convulsiones post ictus. Si bien es práctica común iniciar tratamiento después de la primera crisis, debido a que es sintomática (49); no hay un consenso claro de cuando empezar un antiepiléptico, ni cuál es el mejor antiepiléptico que se debe usar, ni por cuánto tiempo debe ser tratado el paciente (50). Lo que sí es claro, es que cuando un tratamiento antiepiléptico es iniciado

con bajas dosis después de una convulsión de nuevo inicio, la incidencia de efectos adversos es muy baja (51).

En Gran Bretaña, se realizó una encuesta a los médicos miembros de la Asociación Británica de Stroke, y se encontró que sólo el 17 % de los médicos seleccionaban en antiepiléptico de acuerdo al tipo de crisis y el otro 83 % iniciaba el mismo antiepiléptico para crisis parciales y generalizadas. También encontraron que el primer fármaco escogido, requiere titulación adecuada, si este falla, el 87 % agregaría un segundo fármaco. Los fármacos más escogidos fueron el valproato y la lamotrigina, y en mucho menor número, la carbamazepina, fenitoína y levitiracetam. En las personas ancianas, el 63 % de los encuestados, lo iniciaron después de la primera crisis de inicio temprano y el 71 % después de la crisis de inicio tardío. El 38 % de los encuestados, refirieron dar tratamiento prolongado luego de crisis de inicio temprano, mientras que el 76% respondió que lo harían luego de crisis de origen tardío (52).

Existe la tendencia a no usar fármacos de primera generación, particularmente fenitoína, debido a sus efectos perjudiciales para la recuperación funcional y el riesgo de osteoporosis (53). Además, su perfil farmacocinético es subóptimo, en cuanto a su interacción con los anticoagulantes y salicilatos, lo cual incrementa la probabilidad de ser mal tolerados (54).

En un estudio randomizado, doble ciego, se compararon lamotrigina y gabapentina con carbamazepina. Encontrándose que la lamotrigina y la gabapentina demostraron ser más eficaces que la carbamazepina de liberación inmediata en pacientes ancianos. Además se encontró que la principal causa de retiro de fármacos fueron los efectos adversos, siendo más frecuentes con la carbamazepina en 31 % (reacciones de hipersensibilidad, hiponatremia), seguido por gabapentina en 21,6% (aumento de peso, retención de agua) y luego con la lamotrigina en 12.1% (pérdida de peso, reacciones de hipersensibilidad) (55,56).

En otros estudios, pero de tipo prospectivo, se evaluó al levitiracetam como monoterapia en pacientes ancianos con crisis epilépticas de origen tardío, y se encontró que entre el 77 al 89% de quedaron libres de crisis después de 6 y 12 meses de tratamiento, con dosis promedio de 1000 mg/día, siendo el principal efecto adverso más común la somnolencia, vista en

un 15%. Indicando que este fármaco exhibe seguridad y eficacia en los pacientes ancianos con crisis epilépticas post-ictus (56,57). Asimismo se cree que el levetiracetam tiene un efecto neuroprotector, quizás por su habilidad de proteger contra la neurotoxicidad de los componentes químicos como el ácido kainico en modelos animales (58,59).

Complicaciones

Las complicaciones de tener epilepsia después de un ictus incluyen, en el corto plazo, la posibilidad de tener un nuevo ictus, alto grado de discapacidad y mortalidad, y alteraciones electrolíticas, mientras que a largo plazo, está el incremento de riesgo de demencia, mortalidad y discapacidad, los cuales son más frecuentes con los ictus isquémicos (60- 62).

CONCLUSIONES

En las personas mayores de 60 años, las convulsiones post ictus de inicio temprano son más frecuentes. La tasa global de epilepsia post ictus varía del 2% al 4%. La localización cortical y el tamaño de la isquemia son los factores que están asociados con crisis epilépticas post ictus.

Las crisis epilépticas de inicio tardío se asocian con el desarrollo de epilepsia post ictus y su principal manifestación clínica son las convulsiones parciales con generalización secundaria. Además de los estudios de imagen, el electroencefalograma es de importante ayuda durante el inicio de crisis, así como durante el seguimiento, donde los patrones más frecuentes son la presencia de ondas lentas focales.

El tratamiento con drogas antiepilépticas debe iniciarse con bajas dosis, y lentamente incrementarlas hasta alcanzar la dosis efectiva.

Los nuevos fármacos son los preferidos, debido a su baja tasa de efectos colaterales ya que proporcionan una alta tasa de tiempo libre de crisis.

Correspondencia:

Jorge G Burneo, MD, MSPH, FAAN
Epilepsy Program
University Hospital, LHSC
339 Windermere Rd, B10-118
London, Ontario, N6A5A5, Canadá
Teléfono: +15196633464
Fax: +15196633498
Correo electrónico: jburneo2@uwo.ca

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- García-Albea E. Epilepsia. Historia. Concepto. Síndromes epilépticos. Crisis epiléptica. Clasificación. Epidemiología. Valoración socioeconómica. Epilepsia, Historia, concepto, síndromes epilépticos, crisis epiléptica, clasificación, epidemiología, valoración socioeconómica. *Medicine* 2007; 9(75): 4801-4805.
- Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Sabin J. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor E; Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares. (editores). Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Sociedad Española de Neurología 2006.p. 1-24.
- European Stroke Organization (ESO) Executive Committee y el ESO Writing Committee. Guías clínicas para el tratamiento del ictus isquémico y del accidente isquémico transitorio 2008.p. 1-10.
- Lossius M, Ronning O, Slapo G, Mowinkel P, Gjerstad L. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors: a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia*. 2005; 46: 1246-1251.
- Gil-Nagel A, García I. Etiopatogenia y fisiopatología de la epilepsia. *Medicine*. 2007; 9(75): 4806-4813.
- Olsen T. Post-stroke epilepsy. *Curr Arthroscleer Rep*. 2001; 3: 340-344.
- Sudlow C. Epilepsy and stroke. *Lancet*. 2004; 363 (9416): 1175-1176.
- Salas-Puiga J, Rodríguez S. Manifestaciones clínicas de las crisis y síndromes epilépticos, epilepsia en situaciones especiales (en la mujer y el anciano), técnicas diagnósticas, diagnóstico diferencial. *Medicine*. 2007; 9(75): 4814-4819.
- Myint P, Staufenberg E, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad Med J* 2006; 82: 568-572.
- Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006; 47(9): 1558-1568.
- Huff S, Fountain N. Pathophysiology and definitions of seizures and *status epilepticus*. *Emerg Med Clin N Am*. 2011; 29: 1-13.
- Craig I, Tallis R. General practitioner management of adult-onset epilepsy analysed. *Care Elderly*. 1991; 3: 69-72.
- Banerjee P, Filippi D, Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy: a review. *Epilepsy Res*. 2009; 85(1): 31-45.
- Hauser W, Annegers J, Kurland L. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993; 34: 453-468.
- Dekker P. Epilepsy: a manual for medical and clinical officers in Africa. Geneva: World Health Organization; 2002.p. 4-6.
- Burneo J, Tellez J, Wiebe S. Understanding the

- burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res.* 2005; 66: 63-74.
17. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire community stroke project. *BMJ.* 1997; 315: 1582-1587.
 18. So E, Annegers J, Hauser W, O'Brien P, Whisnant J. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology.* 1996; 46: 350-355.
 19. Bladin C, Alexandrov A, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol.* 2000; 57: 1617-1622.
 20. Lamy C, Domigo V, Semah F, Arquizan C, Trystram D, Coste J, et al. Early and late seizures after cryptogenic stroke in young adults. *Neurology.* 2003; 60: 400-404.
 21. Goldenberg M. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. *Pharmacy and Therapeutics.* 2010; 35(7): 392-415.
 22. Frei M, Zaveri H, Arthurs S, Bergey G, Jouny C, Lehnertz K, et al. Controversies in epilepsy – debates held during the fourth international workshop on seizure prediction. *Epilepsy Behav.* 2010; 19(1): 4-16.
 23. Berges S, Moulin T, Berger E, Tatu L, Sablot D, Challier B, et al. Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. *Eur Neurol.* 2000; 43: 3-8.
 24. Commission on Epidemiology and Prognosis; International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia.* 1993, 34: 592-596.
 25. Gibson L, Allan S, Parkes L, Emsley H. Occult cerebrovascular disease and late-onset epilepsy: could loss of neurovascular unit integrity be a viable model?. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology.* 2011; 2011: 1-7.
 26. Bernhardt R. Envejecimiento: Cambios bioquímicos y funcionales del sistema nervioso central. *Rev Chil Neuro-psiquiat.* 2005; 43(4): 297-304.
 27. Kucukkaya B, Aker R, Yuksel M, Onat F, Yalcin A. Low dose MK-801 protects against iron-induced oxidative changes in a rat model of focal epilepsy. *Brain Res.* 1998; 788: 133-136.
 28. Gallagher D. Post-traumatic epilepsy: an overview. *J Biol Med.* 2002; 19: 5-9.
 29. Reith J, Jørgensen H, Nakayama H, Raaschou H, Olsen T. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* 1997; 28: 1585-1589.
 30. Camilo O, Goldstein L. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke.* 2004; 35: 1769-1775.
 31. Deza L, Aldave R, Vera J. Crisis epilépticas en la enfermedad cerebrovascular. *Rev Neuropsiquiatr.* 2003; 66: 3-12.
 32. De Reuck J, Goethals M, Vonck K, Van Maele G. Clinical predictors of late-onset seizures and epilepsy in patients with cerebrovascular disease. *Eur Neurol.* 2005; 54: 68-72.
 33. Vespa P, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003; 60: 1441-46.
 34. Cheung C, Tsoi T, Au-Yeung M, Suk-Yan A. Epileptic seizure after stroke in chinese patients. *J Neurol.* 2003; 250: 839-843.
 35. DeLorenzo R, Hauser W, Towne A, Boggs J, Pellock J, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of *status epilepticus* in Richmond -Virginia. *Neurology.* 1996; 46: 1029-1035.
 36. Temprano T, Salas J, Calleja S, Zanabali A, Lahoz C. *Epilepsia postictus.* *Rev Neurol.* 2009; 48(4): 171-177.
 37. Thomson A, Viaggio M. *Epilepsia en la tercera edad.* *Rev Neurológica Argentina* 2002; 27: 109 -17.
 38. Molina F. *Síndrome confusional agudo.* En: Marcos V. *Urgencias Neurológicas.* Barcelona, España: Elsevier Masson; 2010.p. 49-70.
 39. Young B, Gilbert J, Zochodne D. The significance of myoclonic *status epilepticus* in postanoxic coma. *Neurology.* 1990; 40: 1843-48.
 40. Ashkenazi A, Kaufman Y, Ben-Hur T. Bilateral focal motor *status epilepticus* with retained consciousness after stroke. *Neurology.* 2000; 54: 976-978.
 41. Olsen T, Høgenhaven H, Thage O. Epilepsy after stroke. *Neurology.* 1987; 37: 1209-1211.
 42. Rowan J, Tolunsky E. *Primer of EEG with a mini-atlas.* Philadelphia, USA: Elsevier Science 2003. p. 67-72.
 43. Bertol V, Oliveros A, Gros B, Ara J, Santolaria L, García M. Estudio electroclínico y de neuroimagen en epilepsia en el anciano. *Rev Neurol.* 1999; 28(5): 453-459.
 44. Niedzielska K, Baranska M, Kuran W, Rzeski M, Romaniak A, Ryglewicz D, et al. EEG value in cases of epileptic seizures in early phase of stroke. *Neurol Neurochir Pol.* 2001; 35: 595-603.
 45. Carrera E, Michel P, Despland P, Maeder M, Ruffieux C, Debatisse D, et al. Continuous assessment of electrical epileptic activity in acute stroke. *Neurology.* 2006; 67:99-104.
 46. Claassen J, Jetté N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007; 69: 1356-1365.
 47. Gilad R. Management of seizures following a stroke: what are the options? *Drugs Aging.* 2012; 29(7): 533-8.
 48. Silverman I, Restrepo L, Mathews G. Poststroke seizures. *Arch Neurol.* 2002; 59: 195-202.

49. Messe S, Sansing L, Cucchiara B, Herman S, Lyden P, Kasner S. Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ICH. *Neurocrit Care*. 2009;11: 38–44.
50. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006; 47(7): 1094-1120.
51. Perucca P, Jacoby A, Marson A, Baker G, Lane S, Benn E, et al. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures: a case-control study. *Neurology*. 2011; 76: 273–279.
52. Illsley A, Sivan M, Bhakta B, Cooper J. Use of anti-epileptic drugs in post-stroke seizures: across-sectional survey among British Stroke Physicians. *ACNR*. 2011; 10(6): 27-29.
53. Farhat G, Yamout B, Mikati M, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology*. 2002;58: 1348-1353.
54. Ryvlin P, Montavont A, Nighoghossian N. Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 2006; 67(12): s3-s9.
55. Rowana, Ramsay R, Collins J, Pryor F, Boardman K, Uthman B, et al. New onset geriatric epilepsy a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64:1868-1873.
56. Alvarez J, Montaner J, Padró L, Molina C, Rovira R, Codina A, et al. Gabapentin in late-onset post stroke seizures. *Neurology* 2002; 59: 1991-1993.
57. García A, López N. Uso del levetiracetam en monoterapia en crisis postictus de la población anciana. *Revista de Neurología*. 2007; 45(9): 523-525.
58. Belcastro V, Costaa C, Galletti F, Autuoria A, Pierguidi L, Pisani F, et al. Levetiracetam in newly diagnosed late-onset post-stroke seizures: a prospective observational study. *Epilepsy Research*. 2008; 82: 223-226.
59. Belcastro V, Pierguidi L, Tambasco N. Levetiracetam in brain ischemia: clinical implications in neuroprotection and prevention of post-stroke epilepsy. *Brain and Development*. 2011; 33: 289-293.
60. Alberti A, Pasiaroni M, Caso V, Venti M, Palmerini F, Agnelli G. Early seizure in patients with acute stroke: Frequency, predictive factors and effect on clinical outcome. *Vascular Health and Risk Management*. 2008; 4(3): 715-20.
61. Burneo J, Fang J, Saposnik G. Impact of seizures on morbidity and mortality after stroke: a canadian multi-centre cohort study. *European Journal of Neurology*. 2010; 17:52-58.
62. Arboix A, Comes E, Garcia L, Massons J, Oliveres M, Balcells M. Pronostic value of very early seizure for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur Neurology*. 2003; 50(2):78-84.