



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RIESGO DE RECURRENCIA EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL Y CRISIS  
CONVULSIVAS.**

## **TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

## **NEUROLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

**DRA. LAURA GEORGINA MENDOZA OLIVAS**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. FERNANDO FLORES SILVA**

**COTUTOR DE TESIS:  
DR. CARLOS GERARDO CANTU BRITO**



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y RIESGO DE RECURRENCIA EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL Y CRISIS  
CONVULSIVAS**

**DR. SERGIO PONCE DE LEON ROSALES**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR  
ZUBIRÁN".

**DR. FELIPE VEGA BOADA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR  
ZUBIRÁN".

**DR. FERNANDO FLORES SILVA**  
JEFE DEPARTAMENTO DE NEUROFISIOLOGIA  
ADSCRITO DEPARTAMENTO NEUROLOGÍA CLÍNICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "SALVADOR  
ZUBIRAN"  
TUTOR DE TESIS

**DR. CARLOS GERARDO CANTU BRITO**  
JEFE DEPARTAMENTO NEUROLOGÍA CLÍNICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR  
ZUBIRÁN".  
TUTOR DE TESIS

## **AGRADECIMIENTO:**

A mi familia, base y piedra fundamental de la estructura que aún sigo construyendo. A mis maestros de Neurología, fuente constante de sabiduría y apoyo incondicional. A la energía que fluye a través de este constructo que llamamos realidad la cual permite una sucesión de eventos que nos llevan a recorrer senderos desconocidos y descubrir día a día nuevas y mejores posibilidades.

## **CONTENIDO**

1.- Introducción y marco teórico.

3.- Planteamiento del problema.

3.- Pregunta de investigación.

4.- Justificación.

5- Hipótesis.

6.- Consecuencias de la investigación.

7.- Objetivos del estudio.

a.- Generales.

b.- Específicos.

8.- Métodos.

9.- Consecuencias de la investigación.

10.- Área de estudio.

11.- Resultados.

12- Discusión.

13.- Bibliografía.

## INTRODUCCION Y MARCO TEORICO

Este trabajo habla de la asociación entre enfermedad vascular cerebral y crisis convulsivas posteriores a EVC. Empezaré por establecer algunas definiciones descritas en la literatura y que fueron utilizadas en este trabajo de tesis. La enfermedad vascular cerebral (EVC) se clasifica en dos tipos principales: isquemia cerebral debido a trombosis, embolismo o hipoperfusión sistémica y hemorragia intracraneal debido a hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea. La enfermedad vascular cerebral es la lesión neurológica aguda que ocurre como resultado de uno de estos procesos patológicos. Aproximadamente el 80% de los EVC son debido a infarto cerebral isquémico y el 20% por hemorragia cerebral. Otra causa de EVC es la oclusión venosa que causa una congestión sanguínea lo cual resulta en edema cerebral y adicionalmente puede causar isquemia y hemorragia intracerebral. En cuanto a la isquemia cerebral existen tres subtipos principales de ésta: 1) Trombosis: generalmente se refiere a obstrucción in situ de una arteria. La obstrucción puede ser debido a enfermedad de la pared arterial, como arteriosclerosis, disección o displasia fibromuscular y puede haber o no trombosis superimpuesta, 2) Embolismo: se refiere a partículas que se originan en otro lugar y que bloquean el acceso arterial a una región particular del cerebro, 3) Hipoperfusión sistémica: el cual es un problema circulatorio general que se manifiesta en el cerebro y quizá en otros órganos<sup>1</sup>.

Los trastornos sanguíneos son una causa primaria poco común de EVC. Sin embargo, un incremento en la coagulabilidad sanguínea puede resultar en formación de trombo y embolismo cerebral subsecuente en la presencia de una lesión endotelial localizada en el corazón, aorta, o arterias grandes que irrigan el cerebro. El ataque isquémico transitorio se define clínicamente como síntomas neurológicos de naturaleza temporal, que duran menos de 24 horas en la definición clásica.

Los EVC trombóticos pueden ser subdivididos en enfermedad de vaso grande y enfermedad de vaso pequeño. Los de vaso grande incluyen el sistema arterial extracraneal (arteria carótida común, carótida interna, vertebrales) e intracraneal (círculo de Willis y ramas proximales). Las patologías que afectan vasos sanguíneos extracraneales grandes incluyen: aterosclerosis, disección, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, displasia fibromuscular. Las patologías que afectan vasos grandes

intracraneales incluyen: Aterosclerosis, disección, arteritis, vasculitis, vasculopatía no inflamatoria, síndrome de Moya Moya, vasoconstricción. De estas, la aterosclerosis es por mucho la causa más común de enfermedad in situ en los vasos grandes extra e intracraneales que irrigan el cerebro. La vasoconstricción es probablemente la segunda causa más común, seguida en frecuencia por la disección arterial y oclusión traumática.

La enfermedad de pequeño vaso afecta el sistema arterial intra cerebral, específicamente arterias penetrantes que se originan de la arteria vertebral distal, arteria basilar y tallo de la arteria cerebral media, así como las arterias del círculo de Willis. Estas arterias se trombosan debido a: lipohialinosis (secundario a hipertensión arterial) y degeneración fibrinoide, formación de ateroma en el sitio de origen o en la arterial parental grande. La causa más común de obstrucción de las arterias más pequeñas y arteriolas que penetran estructuras profundas cerebrales es lipohialinosis. Un EVC debido a obstrucción de estos vasos se denomina EVC lacunar.

Los EVC embólicos se clasifican en cuatro categorías: 1) Aquellos con una fuente cardíaca conocida, 2) Probable fuente cardíaca o aórtica basado en hallazgos ecocardiográficos (transtorácicos o transesofágicos), 3) Fuente arterial (embolismo arteria-arteria) y 4) Aquellos con una fuente desconocida en la cual los exámenes para identificar fuentes embolígenas son negativos<sup>2</sup>

La hipoperfusión sistémica produce una reducción del riego sanguíneo global. La perfusión reducida puede ser resultado de falla de bomba cardíaca causado por paro cardíaco o arritmia o a un gasto cardíaco reducido secundario a isquémica miocárdica aguda, embolismo pulmonar, derrame pericárdico o sangrado. La isquemia más severa suele suceder en zonas limítrofes entre los territorios de riesgo de arterias cerebrales mayores, ya que estas áreas son más vulnerables a hipoperfusión sistémica.

Los trastornos sanguíneos y de la coagulación deben ser considerados en pacientes menores de 45 años de edad. Estos incluyen: anemia de células falciformes, policitemia vera, trombocitosis esencial, trombocitopenia inducida por heparina, deficiencia de proteína C o S, adquirida o congénita, mutación del gen de la protrombina, resistencia a la proteína C activada, deficiencia de antitrombina III, síndrome antifosfolípido, hiperhomocisteinemia. Las enfermedades infecciosas e inflamatorias como neumonía, infecciones del tracto urinario, enfermedad de Crohn,

colitis ulcerativa, VIH y cáncer resultan en un incremento de los reactantes de fase aguda como fibrinógeno, proteína C reactiva y factores de coagulación VII y VIII. En presencia de una lesión endotelial cardíaca o vascular, este incremento puede promover trombosis activa y embolismo<sup>3</sup>

La clasificación de TOAST es un esquema que se utiliza ampliamente para categorizar el EVC isquémico y ha demostrado proveer una correlación interobservador buena. Este sistema intenta clasificar a los EVC isquémicos de acuerdo a los principales mecanismos patofisiológicos reconocidos como causa de la mayoría de los EVC isquémicos. Incluye cinco subtipos basados en características clínicas y resultados de exámenes auxiliares como neuroimagen, evaluaciones neurovasculares, exámenes cardiológicos y de laboratorio para estado protrombótico<sup>4</sup>. Estas cinco categorías son:

Aterosclerosis de vasos grandes
Cardioembolismo
Oclusión de vasos pequeños
EVC de otra etiología determinada
EVC de etiología no determinada: que incluye casos donde la causa del EVC no puede ser determinada con ningún grado de confianza y por definición incluye a aquellos eventos con dos o más potenciales causas identificadas, aquellos con una evaluación negativa o aquellos con una evaluación incompleta.

En cuanto a la hemorragia cerebral, existen dos subtipos principales: hemorragia intracerebral que se refiere al sangrado directo al parénquima cerebral y la hemorragia subaracnoidea que se refiere al sangrado hacia el líquido cefalorraquídeo dentro del espacio subaracnoideo que rodea al cerebro. La hemorragia intracerebral usualmente se deriva de arteriolas o pequeñas arterias. El sangrado forma un hematoma en el parénquima cerebral que se extiende a lo largo de vías de sustancia blanca. Las causas más comunes de hemorragia intracerebral son hipertensión, trauma, diátesis hemorrágica, angiopatía amiloidea y uso ilícito de drogas (principalmente anfetaminas y cocaína) así como malformaciones vasculares. Causas menos frecuentes las constituyen hemorragia intratumoral, ruptura aneurismática y vasculitis.

Las dos causas principales de HSA son ruptura de aneurismas arteriales que se encuentran en la base del cerebro y sangrado de malformaciones vasculares que se

encuentran cerca de la superficie pial. Las diátesis hemorrágicas, trauma, angiopatía amiloide y uso de drogas ilícitas son menos comunes<sup>1</sup>.

Ahora, para ir entrando en el terreno que quiero abordar, considero importante hablar un poco de epidemiología tanto a nivel mundial como mencionar las estadísticas que tenemos disponibles en México. Globalmente, la incidencia de EVC debido a isquemia es del 68%, mientras que la incidencia de EVC hemorrágico es 32%. En los Estados Unidos de Norteamérica, la proporción de todos los EVC debido a isquemia, hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea es 87, 10 y 3 por ciento respectivamente. A nivel mundial, el EVC es la segunda causa de mortalidad y es la tercera causa más común de discapacidad. Mientras que la incidencia de EVC se encuentra disminuyendo en países industrializados, la incidencia se encuentra a la alza en países de bajo ingreso. Sin embargo y de manera importante el número absoluto de personas con EVC, sobrevivientes de EVC y la carga asociada a la discapacidad por EVC está incrementándose tanto en países de primer y de tercer mundo.

Los hombres tienen una incidencia más alta de EVC que las mujeres a edades tempranas, pero no a edades avanzadas y la incidencia se revierte a la edad de 75 años o más. Las personas de raza afroamericana e hispanos tienen un riesgo incrementado de EVC comparados con caucásicos<sup>5</sup>.

En México, la información epidemiológica sobre EVC es escasa a pesar de que los trastornos cerebrovasculares representan una de las principales causas de muerte en mujeres y varones. En México, se creó un proyecto denominado BASID (Brain Attack Surveillance in Durango). En este proyecto se desarrollaron tres fases: fase de organización y desarrollo de procedimientos; fase hospitalaria para la identificación de todos los sujetos con EVC que acudieron para su atención a los hospitales y como complemento se procedió a un estudio puerta a puerta para identificar la frecuencia de pacientes que presentaron enfermedades cerebrovasculares y no acudieron a valoración hospitalaria durante la fase aguda del evento. Con base en los resultados de este estudio se estima que en México, la incidencia anual cruda de casos hospitalizados con un primer evento cerebrovascular es de 96 por cada 100 000 habitantes en personas mayores de 25 años de edad (siendo de 118 casos por cada 100 000 cuando se estandariza a la edad de la población mundial). Mientras que la tasa anual de un primer evento cerebrovascular es de sólo 14 casos por 100 000 habitantes en personas de entre

25 y 44 años de edad, se incrementa a 64 casos entre los 45 y los 54 años, cifra que se duplica cada 10 años en las siguientes tres décadas. A partir de los 85 años, la tasa se triplica. Aunque no hubo diferencias estadísticas en relación al sexo, se aprecia que hay una tendencia a mayor incidencia entre los varones. El envejecimiento es el principal factor de riesgo independiente para el desarrollo de EVC, así se estima que 75% de todos los EVC ocurre en personas mayores de 65 años de edad. El infarto cerebral es el tipo de EVC más frecuente, pero el número de casos de hemorragia intracerebral y subaracnoidea es mayor que el señalado en los países desarrollados. La tasa de casos letales al egreso hospitalario fue de 34%, alcanzando el 50% en los eventos hemorrágicos. En cuanto al estudio puerta a puerta, de acuerdo con el estudio BASID se estima que la prevalencia de EVC en México, en la población mayor de 35 años de edad, es de alrededor de 8 casos de EVC por cada 1000 habitantes, cifra que se incrementa a 18 casos por 1000 en personas mayores de 65 años<sup>6</sup>.

En cuanto a la forma de presentación y manifestaciones neurológicas existe un estudio en México en 412 pacientes con trombosis venosa cerebral, en el cual se encontró que el 15% de TVC asociada a embarazo/puerperio y el 11% de TVC de causa no obstétrica se manifestaron de manera inicial con crisis convulsiva<sup>7</sup>.

Ahora, pasando al tema de las crisis convulsivas y epilepsia hablaremos de las siguientes definiciones: una crisis epiléptica se define como la actividad anormal excesiva y/o sincrónica neuronal en el cerebro que se manifiesta por la aparición transitoria de síntomas y signos secundarios, epilepsia por otra parte se define como la afección cerebral caracterizada por una predisposición permanente para generar crisis epilépticas, así como consecuencias neurobiológicas, cognitivas y psicosociales producidas por esta afección. La definición de epilepsia requiere por lo menos de una crisis epiléptica<sup>8</sup>.

La definición práctica u operacional recientemente descrita de epilepsia es: por lo menos dos crisis no provocadas más de 24 horas aparte, o una crisis no provocada y probabilidad de futuras crisis similar al riesgo de recurrencia general (60%) después de 2 crisis no provocadas en los próximos 10 años<sup>9</sup>.

En la nueva terminología y conceptos para la organización de crisis y epilepsias de la ILAE se acepta la siguiente clasificación de crisis<sup>10</sup>:

<b>Crisis generalizadas</b>
Tónico clónicas ( o cualquier combinación)
Ausencias
Típicas
Atípicas
Ausencias con características especiales
Ausencias mioclónicas
Mioclónía palpebral
Mioclónicas
Mioclónico atónicas
Mioclónico tónicas
Clónicas
Tónicas
Atónicas
<b>Crisis focales</b>
<b>Sin alteración del estado de conciencia:</b>
Motoras
Autonómicas
Con fenómenos psíquicos o sensitivos subjetivos únicamente
<b>Discognitivas (con alteración del estado de conciencia):</b>
Con evolución a crisis convulsiva bilateral
<b>Desconocidas:</b>
Espasmos epilépticos

Una crisis sintomática aguda se define como la crisis clínica que ocurre al mismo tiempo que un insulto al sistema nervioso central o en relación temporal cercana con un insulto cerebral documentado, es decir, se encuentra una causa claramente identificable. En el caso particular del EVC, se considera aquella crisis que ocurre durante la primera semana después de la aparición del evento vascular cerebral.

Mientras que las crisis que ocurren en ausencia de una causa potencialmente responsable o después del intervalo estimado para la ocurrencia de crisis agudas sintomáticas se denominan crisis no provocadas y en el caso particular del EVC se denominan también crisis remotas sintomáticas<sup>11</sup>

En cuanto a la epilepsia y crisis convulsivas, sabemos que a nivel mundial, se calcula que el 8-10% de la población puede tener una crisis convulsiva durante su vida y que aproximadamente el riesgo de padecer epilepsia en la población general es del 1%. La OMS acepta una prevalencia de 7 enfermos por cada 1000 personas a nivel mundial, lo que da como resultado un cálculo aproximado de 40 a 50 millones de pacientes con epilepsia en sus diferentes variedades. Sin embargo, esta cifra de 7/1000 es conservadora, ya que las cifras de prevalencia reportadas en países en desarrollo como lo es México son más elevadas. En nuestro país se han llevado a cabo diversos estudios epidemiológicos en zonas urbanas, suburbanas y rurales que han dado como resultado una prevalencia de 15 enfermos por 1000 habitantes que mucho se asemeja a las cifras reportadas en estudios de prevalencia semejantes en diversos países de Latinoamérica. Los países latinoamericanos tienen una tasa de prevalencia de 14 a 57 por 1000 personas, lo cual contrasta con la cifra global que acepta la OMS. Por lo menos en México el número de personas aproximado que sufren alguna de las formas de crisis epilépticas es de 1.5 millones de habitantes<sup>12</sup>.

Ahora hablando ya directamente del tema que compete a esta tesis, iniciaremos diciendo que la enfermedad vascular cerebral es el factor de riesgo más común en pacientes ancianos y representa 39-45% de todas las causas de crisis convulsivas a esta edad. En una población con incremento en la esperanza de vida, es importante encontrar métodos para prevenir crisis en este grupo de pacientes. Existen varios estudios epidemiológicos sobre este tema, pero difieren en número de pacientes, criterios de inclusión, tiempo de seguimiento y métodos diagnósticos. Poco se conoce acerca de los diferentes factores de riesgo y la influencia de los diferentes tipos de EVC incluyendo TVC (trombosis venosa cerebral) y hemorragia intracraneal en el desarrollo de crisis. Aún más, la asociación de crisis post EVC y factores de riesgo cardiovascular convencionales no ha sido evaluada a la actualidad. Mencionaré algunos de los estudios más representativos que abordan el tema. En un estudio de cohorte llevado a cabo en Alemania, se examinaron 421 pacientes consecutivos con diferentes tipos de EVC.

En un estudio realizado en una cohorte alemana se estudiaron a 421 pacientes por un período de 30 meses. En esta cohorte, la prevalencia de crisis epilépticas fue de 11.6%, el riesgo anual total fue de 4.6%. Se detectaron los siguientes factores de riesgo significativos: edad menor al inicio del EVC, un puntaje en la escala de NIHSS para EVC mayor y cualquier tipo de coagulopatía. El ataque isquémico transitorio se relacionó significativamente en menor medida con crisis comparado con infarto, sangrado intracraneal y trombosis venosa cerebral. Los pacientes con EVC hemorrágico (14.3%) y con trombosis venosa cerebral (16.3%) presentaron más frecuentemente crisis que en otros tipos de EVC. La localización del EVC, incluyendo cortical versus subcortical no influyó en el riesgo de crisis. La mayoría de los pacientes desarrolló crisis secundariamente generalizadas (57.1%) En el análisis ajustado, los dos factores de riesgo principales para el desarrollo de epilepsia posterior fue un NIHSS más alto y trombosis de senos venosos como el evento cerebral vascular inicial. Factores de riesgo metabólico, de estilo de vida y vasculares para EVC no se asociaron con el desarrollo de crisis convulsivas. Los autores concluyeron que las crisis epilépticas ocurren en particular después de EVC extensos y en trombosis venosa cerebral. De manera interesante, los factores de riesgo vascular convencionales no se asociaron con la presencia de crisis post EVC<sup>13</sup>.

En otro estudio alemán se analizó un registro hospitalario de 58, 874 pacientes con diagnóstico de ataque isquémico transitorio, EVC isquémico o hemorragia intracerebral admitidos en las primeras 24 horas después del inicio de síntomas. Se identificaron predictores para crisis post EVC usando análisis de regresión multivariado ajustado para edad, género, severidad del EVC, factores de riesgo vascular, infección aguda no neurológica, historia de ataque isquémico transitorio y tiempo de estadía hospitalaria. Se encontraron crisis en 0.7% de los pacientes con AIT, en 2.2% de pacientes con EVC isquémico y en 5.1% de pacientes con hemorragia intracerebral. Una menor edad, una mayor severidad del EVC, infección aguda no neurológica, historia de diabetes mellitus e historia de AIT precedente se identificaron como predictores independientes para crisis convulsivas post EVC en hemorragia intracerebral<sup>14</sup>.

En Holanda, se realizó un estudio prospectivo de cohorte de 697 pacientes consecutivos con un primer ataque isquémico transitorio, infarto o hemorragia intracraneal de edades que comprendían de 18 a 50 años con un período de 1980 a 2010.

De estos el 11.3% desarrollaron epilepsia post EVC. Los pacientes con una primera crisis tardía más a menudo desarrollaron crisis convulsivas recurrentes que los pacientes con presentación temprana de crisis. El riesgo acumulado de epilepsia fue de 31, 16 y 5% para pacientes con hemorragia intracraneal, infarto y ataque isquémico transitorio respectivamente. Adicionalmente se encontró que un NIHH más alto fue un predictor importante para epilepsia subsecuente. Los autores sugieren que en base a estos hallazgos el subgrupo de pacientes con hemorragia intracraneal y NIHH alto podrían beneficiarse del uso de medicamento antiepiléptico profiláctico<sup>15</sup>.

La interpretación de varios estudios que han sido realizados acerca de las crisis posteriores a EVC isquémico es complicada debido a los diseños heterogéneos, usos inconsistentes de la terminología, tamaños de muestra pequeños y ambigüedades en los métodos para identificación de crisis epilépticas y su clasificación. Estimados de la tasa de crisis post EVC isquémico tempranas van del 2 al 33%. Las tasas de crisis tardías varían desde 3 hasta 67%. La tasa de epilepsia post EVC isquémico es del 2 al 4% y es mayor en aquellos que presentan una crisis de manera tardía. Los datos disponibles que reflejan los subtipos de EVC son limitados. Aparte de la localización cortical y posiblemente la severidad del EVC, no hay otros factores de riesgo que hayan sido consistentemente demostrados en los diferentes estudios, por lo que se necesita mucho trabajo adicional para entender mejor la epidemiología e impacto social de las crisis convulsivas y la epilepsia post EVC isquémico, su prevención y su manejo óptimo<sup>16</sup>.

En cuanto al estado epiléptico, este se define como una crisis o serie de crisis sin recuperación entre episodios que dura al menos 30 minutos. La definición operacional incluye una crisis que dura más de 5 minutos. El rol del evento vascular cerebral como factor etiológico del estado epiléptico se encuentra ampliamente aceptado en la actualidad y existen pocos estudios que evalúen la asociación del EVC y el estado epiléptico. En un estudio árabe realizado de 1988 a 2000, 1174 pacientes fueron admitidos a un hospital universitario con primer evento vascular cerebral. De estos, 180 pacientes tuvieron primeras crisis convulsivas post EVC. Se siguieron estos pacientes por 3.7 años o hasta la muerte para determinar la ocurrencia de estado epiléptico. Un total de 17 de estos 180 pacientes (9%) tuvieron estado epiléptico. No hubo relación entre la ocurrencia de estado epiléptico y factores de riesgo para EVC, tipo de EVC (isquémico o hemorrágico), topografía del EVC y causa, localización cortical, tamaño

de la lesión, tipo de crisis o hallazgos electroencefalográficos. El estado epiléptico ocurrió de manera más frecuente en pacientes con un mayor grado de discapacidad (Rankin mayor de 3). El estado epiléptico recurrente se identificó en 5 de 17 pacientes con estado epiléptico. En todos estos pacientes, el primer episodio de estado epiléptico ocurrió dentro de los primeros 7 días del EVC. El análisis estadístico demostró que el inicio temprano del estado epiléptico estuvo asociado con un mayor riesgo de su recurrencia así como mayor mortalidad<sup>17</sup>.

En cuanto a la edad de presentación del EVC, se ha visto que la epilepsia es una complicación común después de EVC en adultos jóvenes. Aquellos con epilepsia post EVC tienen un estado funcional más alterado que pacientes sin epilepsia. No hay estudios de asociación entre epilepsia post EVC y mortalidad en adultos jóvenes. Un estudio de cohorte grande en pacientes ancianos con EVC mostró que las crisis estuvieron asociadas con mayor mortalidad a un año, en particular en pacientes con EVC menos severo, mientras que otros estudios mostraron resultados inconsistentes y usualmente no tomaron la severidad del EVC en cuenta y tuvieron un tiempo de seguimiento corto. El pronóstico a largo plazo es de suma importancia especialmente en pacientes jóvenes que usualmente tienen aún una expectativa de vida de décadas por delante. Un estudio de cohorte prospectivo en EUA investigó la relación de epilepsia post EVC y mortalidad en 631 pacientes de 18 a 50 años de edad que presentaron un primer ataque isquémico transitorio o infarto cerebral. Estos pacientes fueron seguidos por 12.5 años y 76 (12%) desarrollaron epilepsia post EVC. La mortalidad fue de 27.4% para pacientes con epilepsia post EVC y 2.1% para aquellos sin epilepsia. La epilepsia post EVC se asoció con una mayor mortalidad a 30 días y mayor mortalidad a largo plazo<sup>18</sup>.

Por otro lado, existen estudios que sugieren un mayor riesgo de EVC en pacientes con epilepsia., como el que se llevó a cabo en un hospital de Carolina del sur del año 2000 al 2011. Se incluyeron pacientes con una edad igual o mayor a 35 años sin EVC previo y con epilepsia que estuvieron hospitalizados o visitaron el departamento de urgencias y se parearon con controles con diagnóstico de fractura y sin antecedente de epilepsia, con un total de 21, 035 pacientes con epilepsia y 16, 638 controles. Después de realizar ajuste para comorbilidades y otros factores, los casos con epilepsia mostraron un riesgo 60% superior de EVC comparado con los controles. Casi la mitad

de los casos ocurrieron en pacientes con un primer diagnóstico de epilepsia entre los 35 y los 55 años de edad. Este estudio llevó a sugerir que en la epilepsia de inicio en el adulto (35 años o más) se debe de considerar la enfermedad cerebrovascular oculta como etiología de la epilepsia, que también puede incrementar el riesgo de EVC subsecuente así como el manejo de factores de riesgo establecidos para EVC<sup>19</sup>.

En otro estudio se determinó que las crisis en el momento de presentación del EVC isquémico tenían mejor pronóstico (menor morbilidad, mortalidad y estancia hospitalaria) que aquellas de presentación durante la hospitalización posterior al EVC<sup>20</sup>.

En un meta análisis que incluyó estudios publicados desde 1990 que reportaron EVC y presencia de crisis en pacientes adultos se encontró que la hemorragia intracerebral, el infarto hemorrágico con transformación hemorrágica, la severidad del EVC y alcoholismo estuvieron asociados significativamente con una mayor probabilidad de crisis convulsivas tempranas. Factores de riesgo para crisis tardías fue la localización cortical del infarto y la severidad del EVC. Sin embargo no hubo diferencia significativa entre pacientes con hemorragia intracerebral e infarto isquémico para presentar una crisis tardía<sup>21</sup>.

El tipo de tratamiento antiepiléptico y tiempo de inicio del mismo de manera óptima para patients con crisis convulsivas post EVC sigue siendo un tema controversial. Varios estudios en población general y pacientes hospitalizados se han llevado a cabo y han sugerido recomendaciones generales, pero aún la decisión de iniciar fármaco antiepiléptico después de una primera o segunda crisis debe de ser individualizada. Los estudios más recientes acerca de tratamietno de crisis post EVC han mostrado que los fármacos de nueva generación como lamotrigina, gabapentina y levetiracetam en dosis bajas podrían ser razonables debido a su alta tasa de períodos largos libres de crisis, perfil bueno de seguridad y menos interacciones con otros fármacos, especialmente anticoagulantes comparados con fármacos antiepilépticos de primera generación, los cuales además tienen el potencial de causar retraso en la recuperación debido a su impacto en la salud ósea, cognición y niveles séricos de sodio así como su interacción con otros tratamientos, especialmente en pacientes de mayor edad. Sin embargo, se necesita más investigación para determinar apropiadamente el tipo de tratamiento farmacológico, tiempo y duración del mismo<sup>22</sup>.

En un estudio de cohorte de pacientes con un primer evento vascular cerebral isquémico y sin historia de epilepsia previa con seguimiento de 2.5 años, se observó que el uso de estatinas se relacionó con un menor riesgo de crisis convulsivas tempranas post EVC sobre todo si se usaron en la fase aguda. No se encontró asociación entre el uso de estatina y el desarrollo de epilepsia posterior al EVC. Esto sugiere que el uso de estatinas especialmente en la fase aguda puede prevenir la progresión de la neurodegeneración inicial inducida por las crisis post EVC hacia epilepsia crónica, sin embargo se necesitan más estudios para confirmar esto<sup>23</sup>.

Este trabajo de tesis está enfocado en describir las características clínicas de pacientes referidos a un centro de tercer nivel de la ciudad de México con diagnóstico de EVC (isquémico, hemorrágico y trombosis venosa cerebral) así como encontrar factores relacionados con el riesgo de recurrencia tanto de EVC como de crisis convulsivas.

### **Planteamiento del problema**

Debido al incremento en la expectativa de vida e incremento de la incidencia de EVC con el envejecimiento de la población, se espera un mayor número de casos de pacientes con EVC. Pacientes en riesgo de crisis convulsivas y epilepsia deben ser identificados por las siguientes razones: 1) Proveer tasas correctas de incidencia de crisis convulsivas (de manera global y en referencia al tiempo de presentación) en población mexicana 2) Identificar pacientes con alto riesgo de crisis quienes pudieran ser el blanco de tratamiento preventivo 3) Dar manejo a los factores de riesgo modificables predictores de recurrencia tanto de EVC como de crisis convulsivas.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con asociación enfermedad vascular cerebral y epilepsia de los pacientes de 18 años de edad y mayores en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

## **Hipótesis**

Los pacientes con asociación enfermedad vascular cerebral y epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran presentan características clínicas similares a las reportadas en la literatura

## **Justificación**

La relación que existe entre enfermedad vascular cerebral y epilepsia aún está poco comprendida, existen varios estudios al respecto en la literatura internacional que varían mucho en cuanto a diseño y definiciones utilizadas. En México, hay poca información al respecto, por lo que es importante describir las características clínicas de este tipo de pacientes en nuestra población.

## **Objetivos del estudio**

a.- General:

Describir las características clínicas de los pacientes con EVC (isquémico, hemorrágico y trombosis venosa cerebral) que desarrollan crisis convulsivas posteriores al evento vascular cerebral incluyendo hallazgos de estudios paraclínicos ( neuroimagen y electroencefalograma)

b.- Específicos:

1. Conocer si existe diferencia en el riesgo de recurrencia de EVC y crisis convulsivas en pacientes con y sin factores de riesgo cardiovascular convencionales.

## **Métodos**

Estudio observacional, de cohorte retrolectiva.

## **Muestra:**

71 pacientes de ambos sexos, edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral y crisis convulsivas y/o epilepsia del Instituto Nacional de

**Criterios de Inclusión:**

- 1) Pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral isquémico, hemorrágico y trombosis venosa cerebral con una edad igual o mayor a 18 años

**Criterios de Exclusión:**

- 1) Pacientes que no tuvieran información completa en el Expediente
- 2) Pacientes con diagnóstico de EVC de tallo cerebral

**Desarrollo de Métodos:**

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral de cualquier subtipo (isquémico, hemorrágico, trombosis venosa cerebral) se buscaron las características clínicas de estos pacientes incluyendo edad, sexo, género, antecedente heredofamiliares de EVC y/o epilepsia, presencia de factores de riesgo cardiovasculares convencionales, comorbilidades, fecha de evento isquémico y de crisis convulsivas, hallazgos en neuroimagen y electroencefalograma, también se documentó la recurrencia de crisis convulsivas y/o EVC.

**Análisis estadístico**

Se realizará pruebas de estadística inferencial con análisis univariado mediante medidas de tendencia central, mediana y de dispersión intervalo intercuartiles para las variables dimensionales, proporciones para variables categóricas. El análisis bivariado se realizará mediante  $\chi^2$  de Pearson, corrección de Yates, prueba exacta de Fisher, t de student, U de Mann-Whitney de acuerdo al tipo de variable y distribución de la misma. Todos los valores de p para comparaciones y correlaciones serán calculados a dos colas y considerados como significativos cuando  $p < 0.05$ . Se utilizará el programa estadístico SPSS 20.0.

## **Consecuencias de la investigación**

A partir de la realización de esta investigación, no se generaron ningún tipo de repercusiones en el ámbito legal, económico ni ético

## **Área de estudio**

Expedientes del Archivo Clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ)

## **Resultados**

Se revisaron los expedientes de 71 pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral de todos los subtipos y crisis convulsivas y/o epilepsia concomitante del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

El 63.4% (n=45) son mujeres, y el 36.6% (n=26) hombres. La edad promedio fue 59, mínima 44 y máxima 77 años. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular se encontró lo siguiente: tabaquismo en 31 pacientes (43.7%), consumo de alcohol en 26 pacientes (36.6%), de manera interesante el antecedente de diabetes mellitus sólo se encontró en 12 de los pacientes (16.9%), sin embargo, y acorde con lo reportado en la literatura la hipertensión se encontró en el 50% de nuestra muestra (36 pacientes). La dislipidemia se encontró diagnosticada antes del EVC en 21 pacientes (29.6%) siendo la dislipidemia mixta el subtipo más frecuente encontrado. Fibrilación auricular sólo se documentó en 7 pacientes (9.9%) y el antecedente de un EVC previo en 7 pacientes (9.9%). En cuanto a comorbilidades, se encontró en primer lugar de frecuencia dentro de las enfermedades autoinmunes al Lupus Eritematoso Generalizado en combinación con síndrome antifosfolípido secundario, lo cual es de esperarse, ya que nuestro hospital es centro de referencia para pacientes con esta enfermedad. Es importante resaltar que tan sólo 7 pacientes de la muestra tomaban antiagregantes antes del EVC a pesar de contar con factores de riesgo cardiovasculares. El uso de estatinas previo al EVC se documentó en 11 pacientes (15.5%) y tan sólo 3 de todos estos pacientes recibieron trombólisis lo cual debe llamar la atención de la comunidad médica para una mejor educación de los pacientes en cuanto a acudir a los primeros síntomas sugerentes de enfermedad cerebral vascular a buscar atención médica inmediata.

El tipo clínico de crisis más frecuentemente encontrado fue la crisis tónico clónico generalizada, seguido de crisis focales simples y en tercer lugar crisis focales secundariamente generalizadas. Cabe mencionar en este punto, que muchas veces la semiología de la crisis convulsiva no es presenciada por algún médico o testigo o bien se presencia solo la última parte de la crisis, por lo cual esto podría explicar la alta frecuencia de crisis tónico clónica generalizadas por sobre los otros subtipos de crisis convulsivas.

La recurrencia de crisis epilépticas se documentó en 32 de estos pacientes (45.1%) y el manejo agudo se le dio a casi el 50% de la muestra (47.9%) siendo el fármaco más utilizado la difenilhidantoína de manera intravenosa, primero en dosis de impregnación, después con dosis horaria.

El estado epiléptico se documentó en 12 pacientes (16.9%) y el hallazgo más frecuente en electroencefalograma de los 51 pacientes a quienes se les realizó este estudio fue actividad lenta ya fuera focal o generalizada (20 pacientes, 28.2%) seguido de actividad epileptiforme en 14 pacientes (19.7%) y en tercer lugar otros hallazgos inespecíficos. En concordancia con la literatura mundial, el tipo de EVC más frecuente, fue el EVC isquémico (57.7% de la muestra) y de este el de grandes arterias fue el más frecuente (22.5%) afectando a la arteria cerebral media en la mayoría de los casos (43.7%). El segundo tipo más frecuente de EVC fue la hemorragia intracraneal (18.3%) y en tercer lugar la trombosis venosa cerebral (12.7%). 9 pacientes contaban con el diagnóstico de epilepsia previo al evento de enfermedad cerebral vascular y 7 pacientes de la muestra presentaron EVC subsecuente.

Cabe mencionar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con recurrencia de crisis y sin recurrencia en cuanto a características clínicas y paraclínicas. Así como tampoco entre pacientes que usaban estatinas previo al evento cerebral vascular. De manera interesante se encontró una mayor discapacidad a 3 meses del evento vascular cerebral en pacientes que tuvieron estado epiléptico en comparación con los que no presentaron estado epiléptico (Rankin promedio de pacientes con estado epiléptico 3 y de 1 en pacientes sin estado epiléptico)

Variable	Total n=71
Edad	59 (44-77)
Genero	Mujer 45 (63.4%) Hombre 26 (36.6%)
Hx familiar EVC	12 (16.9%)
Hx familiar epilepsia	1 (1.4%)
Tabaquismo al momento del EVC	31 (43.7%)
Consumo de alcohol al momento del EVC	15 (21.1%)
Diabetes	12 (16.9%)
Hipertensión arterial sistémica	36 (50.7%)
Dislipidemia	21 (29.5%)
Fibrilación auricular	7 (9.9%)
EVC previo	7 (9.9%)
IRC	7 (9.9%)
Uso antiagregantes	13 (18.3%)
Anticoagulación	7 (9.9%)
Estatinas	11 (15.5%)
Trombolisis	3 (4.2%)
Tipo clínico de crisis	47 (66.2%) CTCG 14 (19.7%) FS 9 (12.7%) FSG 1 (1.4%) Otras
Recurrencia de crisis	32 (45.1%)
Manejo agudo de crisis	34 (47.9%)
Estado epiléptico	12 (16.9%)
Uso crónico de antiepiléptico	53 (74.6%)
Realización de EEG	51 (71.8%)
Hallazgos EEG	Lento 20 (28.2%) Actividad epileptiforme 14 (19.7%) Otros 4 (5.6%)D DELPS 2 (2.8%)
Territorio vascular afectado	ACM 31 (43.7%) Circulación posterior 3 (4.2%) ACA 2 (2.8%) Circulación anterior y posterior 2 (2.8%)
Tipo de evento isquémico	Grandes arterias 16 (22.5%) No determinado 10 (14.1%) Cardioembólico 7 (9.9%) Otros 7 (9.9%)
Epilepsia previa	9 (12.7%)

**Tabla 1. Datos demográficos de la población estudiada** Hx: Historia, EVC: Enfermedad vascular cerebral, IRC: Insuficiencia renal crónica, CTCG: Crisis tónico clónica generalizada, FS: Focal simple, FSG: Focal secundariamente generalizada, EEG: Electroencefalograma, DELPs: Descargas epileptiformes lateralizadas pseudoperiódicas, ACM: Arteria cerebral media, ACA: Arteria cerebral anterior.

Variable	Recurrencia Crisis n=32	Sin Recurrencia n=39	Valor P
Genero	Mujer 20 (62.5%)	Mujer 25 (64.1%)	0.88
Hx familiar EVC	5 (15.6%)	7 (17.9%)	0.79
Hx familiar epilepsia	0	1 (2.6%)	0.36
Tabaquismo	11 (34.4%)	20 (51.2%)	0.32
Consumo de alcohol	11 (34.4%)	15 (38.4%)	0.52
Diabetes	7 (21.9%)	5 (12.8%)	0.31
Hipertensión	13 (40.6%)	23 (59%)	0.12
Dislipidemia	8 (25%)	13 (33.3%)	0.44
Fibrilación auricular	4 (12.5%)	3 (7.7%)	0.49
EVC previo	2 (6.3%)	5 (12.8%)	0.35
IRC	3 (9.4%)	4 (10.3%)	0.90
Antiagregantes	7 (21.9%)	6 (15.4%)	0.48
Anticoagulación	2 (6.3%)	5 (12.8%)	0.35
Estatinas	5 (15.6%)	6 (15.4%)	0.97
Trombolisis	1 (3.1%)	2 (5.1%)	0.67
Tipo clínico de crisis	TCG:22 (68.8%) FS: 7 (21.9%) FSG: 3 (9.4%)	TCG: 25 (64.1%) FS: 7 (17.9%) FSG 6 (15.4%)	0.67
Manejo agudo de crisis	13 (40.6%)	21 (53.8%)	0.33
Estado epiléptico	5 (15.6%)	7 (17.9%)	0.79
Uso crónico de FAE	29 (90.5%)	24 (61.5%)	0.005
EEG realizado	23 (71.9%)	28 (71.8%)	
Hallazgos	Lento 8 (25%) Actividad epileptiforme 7 (21.9%) Otros 5 (15.7%)	Lento 12 (30.85) Actividad epileptiforme 7 (17.9%) Otros 1 (2.6%)	0.99
Territorio afectado	ACM 16 (50%) Sin territorio específico 9 (28.1%) ACA y ACM 2 (6.3%) Anterior y posterior 2 (6.3%)	ACM 15 (38.5%) Sin territorio específico 19 (48.7%) Circulación posterior 3 (7.7%) ACA 1 (2.6%)	0.31
Tipo de evento	Isquémico 23 (71.9%) HIC 6 (18.85) TVC 3 ( )	Isquémico 18 (46.2%) HIC 7 (17.9%) TVC 6 (15.4%) Otros 3 (7.7%)	0.10
Tipo de evento isquémico	Grandes arterias 5 (15.6%) No determinado 7 (21.9%) Cardioembólico 4 (12.5%) Otros 4 (12.5%)	Grandes arterias 11 (28.25) Cardioembólico 3 (7.7%) Otros 3 (7.7%) No determinado 3 (7.7%)	0.18
Epilepsia previa	7 (21.9%)	2 (5.1%)	0.03
EVC subsecuente	5 (15.6%)	2 (5.1%)	0.14

**Tabla 2. Características de acuerdo a la recurrencia de crisis.** Hx: historia, EVC: Enfermedad vascular cerebral, IRC: insuficiencia renal crónica, TCG: tónico clónica generalizadas, FS: focales simples, FSG:focales secundariamente generalizadas, FAE: fármaco antiepiléptico, EEG: Electroencefalograma, HIC: hemorragia intracraneal, TVC: trombosis venosa cerebral, ACM:Arteria cerebral media, ACA: arteria cerebral anterior.

Variable	Valor P
Edad	0.79
Genero	0.98
Hx familiar EVC	0.10
Hx familiar epilepsia	0.05
Tabaquismo	0.82
Alcohol	0.74
Diabetes	0.90
Hipertensión	0.11
Fibrilación auricular	0.23
EVC previo	0.001
IRC	0.31
Anticoagulación	0.92
Tipo clínico de crisis	0.76
Estado epiléptico	0.90
Hallazgos EEG	0.71
Territorio	0.76
Tipo de evento isquémico	0.29
EVC subsecuente	0.31

**Tabla 3. Características de acuerdo al uso de estatina vs no uso de estatina antes del EVC.**

Variable	Valor P
Edad	0.89
Genero	0.69
Hx familiar EVC	0.08
Hx familiar epilepsia	0.65
Tabaquismo	0.30
Alcohol	0.59
Diabetes	0.41
Hipertensión	0.56
Dislipidemia	0.08
Fibrilación auricular	0.38
EVC previo	0.38
IRC	0.38
Antiagregantes	0.14
Anticoagulación	0.42
Tipo clínico de crisis	0.11
Hallazgos EEG	0.006
Territorio	0.64
Tipo de evento isquémico	0.99
EVC subsecuente	0.14

**Tabla 4. Características de acuerdo a la ocurrencia de estado epiléptico**

## **Discusión**

Los resultados del presente estudio, demuestran que las características clínicas de los pacientes con diagnóstico concomitante de enfermedad vascular cerebral y crisis convulsivas y/o epilepsia son similares a los reportados en la literatura. Encontramos una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes, adicionalmente a la presencia de factores de riesgo cardiovascular, de los cuales la hipertensión arterial sistémica fue la más frecuente. Como se mencionó previamente, esto es esperado, ya que el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán representa un centro hospitalario de referencia para enfermedades inmunológicas, las cuales suelen cursar o se han relacionado con manifestaciones neurológicas, dentro de las cuales están bien documentadas la vasculitis y/o vasculopatía a nivel de sistema nervioso central y las crisis convulsivas.

La mayoría de los eventos vasculares cerebrales se documentaron en la circulación

anterior, también en concordancia con la literatura actual, sin embargo, se encontraron crisis convulsivas en infartos de circulación posterior. Sería interesante realizar más investigación acerca de fisiopatología en cuanto a zonas cerebrales de mayor y menor epileptogenicidad, no sólo en cuanto a circulación anterior y posterior, si no también en cuanto a lateralidad (hemisferio izquierdo versus derecho) y determinar las diferencias entre uno y otro territorio. Por otra parte a diferencia de lo reportado en la literatura nosotros no encontramos diferencia en pacientes con y sin recurrencia de crisis convulsivas en cuanto a presencia de factores de riesgo cardiovasculares convencionales. De manera interesante, los pacientes con estado epiléptico presentaron una mayor discapacidad a los tres meses de haber presentado el evento vascular cerebral, con un Rankin promedio de 3 comparado con un Rankin de 1 en pacientes que no presentaron estado epiléptico. Hace falta más estudios para determinar los factores que influyen en la recurrencia de crisis convulsivas en pacientes con enfermedad vascular cerebral así como determinar quienes son el grupo blanco de pacientes que se beneficiarían de recibir tratamiento antiepiléptico profiláctico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Caplan LR. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: Caplan's Stroke: A Clinical Approach, 4th ed, Saunders Elsevier, Philadelphia 2009. p.22.
2. Brain embolism, Caplan LR, Manning W (Eds), Informa Healthcare, New York 2006.
3. Flemming KD, Brown RD Jr, Petty GW, Huston J 3rd, Kallmes DF, Piepgras DG. Evaluation and management of transient ischemic attack and minor cerebral infarction. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(8):1071.
4. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35.
5. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES et al. Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(3):e28.
6. Cantú-Brito C, Majersik JJ, Sánchez BN, Ruano A, Quiñones G et al. Hospitalized Stroke Surveillance in the Community of Durango, México. The Brain Attack Surveillance in Durango Study. *Stroke* 2010;41:878-884.
7. Cantú-Brito, Arauz A, Merlos-Benítez M. Natural history and long term prognosis of cerebral venous thrombosis in large cohort of patients from a single Hispanic Center. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:272.
8. Fisher RS, van Emde Boas W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005 Apr;46(4):470-2.
9. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 55(4):475–482, 2014
10. Anne T Berg et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 51 (4):676-685, 2010
11. Ettore Beghi. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia.* 51(4):671–675, 2010
12. Francisco Rubio Donnadiou. Epidemiología de la epilepsia. Programa prioritario de epilepsia sector salud. Segunda edición, dic 2011. Cap II, pag. 23
13. Itkhimbenjic +L`ssgh r O v knv rj h+L t`jgan Dogan, Stjepana Kovac, Martin A. Ritter, Stefan Evers. Seizures after cerebrovascular events: Risk factors and clinical features. *Seizure* 22 (2013) 275–282
14. Karsten Krakow, Matthias Sitzer, Felix Rosenow, Helmuth Steinmetz, Christian Foerch. Predictors of Acute Poststroke Seizures. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:584–589
15. Renate Arntz. Post-Stroke Epilepsy in Young Adults: A Long-Term Follow-Up Study. *Plos one.* February 2013. Volume 8. Issue 2.
16. Osvaldo Camilo, MD; Larry B. Goldstein, MD. Seizures and Epilepsy After Ischemic Stroke. *Stroke.* 2004;35:1769-1775
17. HdkJ - Udkmf kt +L C: L dgl ds« yl dmf kt +L C: B`uls Any+L C: Ydj dqk` @kmf`lu, MD. Status Epilepticus After Stroke. *Stroke.* 2001;32:1169-1172.
18. Renate M. Arntz, MD; Loes C.A. Rutten-Jacobs, PhD; Noortje A.M. Maaijwee, MD. Poststroke Epilepsy Is Associated With a High Mortality After a Stroke at Young Age. *Stroke.* 2015;46:2309-2311
19. Braxton B. Wannamaker, Dulaney A. Wilson, Angela M. Malek, Anbesaw W. Selassie. Stroke after adult-onset epilepsy: A population-based retrospective cohort study. *Epilepsy & Behavior* 43 (2015) 93–99
20. Huang CW, Saposnik G, Fang J, Steven DA, Burneo JG. Seizures Worsen Stroke Outcome: New Evidence From a Large Sample. *Epilepsy Currents*, Vol. 15 No. 1 2015, 30–31.
21. Chao Zhang et al. Risk factors for post-stroke seizures: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research* (2014) 108, 1806—1816
22. Ronit Gilad. Management of Seizures following a Stroke. *Drugs Aging* 2012; 29 (7): 533-538
23. Jiang Guo, MD. Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures. *Neurology* 2015;85:1–7