

Frecuencia de crisis convulsivas después de una lesión cerebral adquirida y el uso de fármacos antiepilépticos.

Estudio piloto en población del INR

Frequency of seizures after acquired brain injury and the use of antiepileptic drugs. A pilot study

Gabriela Fimbres-García,* Herlinda Acuña-López,* Gerardo Montijo-Muñoz,*
Stephanie Rodríguez-Fabián,† Susana Martín del Campo-Arias,§
Marisela Carrillo-Santos,§ Claudia Hernández-Arenas,§ Paul Carrillo-Mora^{II}

* Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Sonora.

† Residente de Medicina Interna, Centro Médico ISSEMyM, Ecatepec.

§ División de Rehabilitación Neurológica, Instituto Nacional de Rehabilitación.

II Departamento de Neurociencias/Subdivisión de Neurobiología, Instituto Nacional de Rehabilitación.

Dirección para correspondencia:
Dr. en C. Paul Carrillo-Mora
Instituto Nacional de Rehabilitación.
Calzada México-Xochimilco
Núm. 289, Col. Arenal de
Guadalupe, 14389,
Deleg. Tlalpan, México, D.F.
Tel: (+52-55) 5999-1000, ext.
19204 Fax: (+52-55) 5603-9138
E-mail:
neupopolaco@yahoo.com.mx

Recibido: 30 de enero de 2015.

Aceptado: 12 de marzo de 2015.

Este artículo puede ser consultado
en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/rid>

Palabras clave: Enfermedad vascular cerebral, trauma craneoencefálico, crisis convulsivas, antiepilépticos, epilepsia postraumática.

Key words: Stroke, traumatic brain injury, seizures, antiepileptic drugs, post-traumatic epilepsy.

Resumen

Introducción: La frecuencia reportada de convulsiones después de un trauma craneoencefálico (TCE) o una enfermedad vascular cerebral (EVC) es muy variable según la población estudiada. En estos individuos, es común que se prescriban fármacos antiepilépticos (FAE) de manera profiláctica; sin embargo, se desconoce la duración ideal de este tratamiento. Por otro lado, recientemente se ha demostrado que algunos FAE pueden tener un efecto negativo sobre la neuroplasticidad. **Objetivo:** Dadas las implicaciones negativas potenciales del uso indiscriminado de FAE, el objetivo del presente estudio piloto fue conocer la frecuencia de crisis postlesión y de uso crónico de FAE en una muestra de pacientes del INR con secuelas de EVC o TCE. **Metodología:** Se diseñó una encuesta y se aplicó a 100 sujetos con secuelas de lesión cerebral adquirida (EVC o TCE) del INR, en donde se recabó información sobre la lesión cerebral, la presencia de crisis, el uso de fármacos, etcétera. **Resultados:** Se incluyó un total de 100 pacientes, 80 con EVC y 20 con TCE; la frecuencia global de crisis en la muestra fue de 20%, siendo más común en el EVC hemorrágico (21%) y en el TCE (25%). La mayoría de las crisis fueron de presentación tardía (75%). Un 36% de los pacientes se encontraba tomando algún FAE; sin embargo, el 61% de ellos nunca había presentado crisis. La fenitoína fue el fármaco más comúnmente prescrito (40%). **Conclusiones:** Se observó una alta frecuencia de crisis postlesión y de uso actual de FAE, además de un uso injustificado de FAE en más de la mitad de los casos.

Abstract

Introduction: The reported frequency of seizures after a traumatic brain injury (TBI) or stroke is highly variable depending on the population studied. Diverse antiepileptic drugs (AEDs) are prescribed as prophylactic treatment; however, the optimal duration of this therapy is unknown. Furthermore, it has recently been shown that some AEDs may have a negative effect on neuroplasticity processes. **Objective:** Given the potential negative effects of the indiscriminate use of AEDs, the aim of this pilot study was to determine the frequency of post-injury crisis and chronic use of AEDs in a sample of patients with sequelae of TBI or stroke. **Methodology:** A survey was applied in 100 patients with sequelae of acquired brain injury (stroke or TBI) to harvest information about their brain injury, the presence of seizures and AEDs use. **Results:** A total of 100 patients, 80 with stroke and 20 with TBI, were included. The overall frequency of seizures in the sample was 20%, being more common after hemorrhagic stroke

(21%) and TBI (25%); most cases of seizures were of late presentation (75%); 36% of patients were currently taking AEDs; however, 61% of them had never presented seizures. Phenytoin is the most commonly prescribed drug (40%). **Conclusions:** A high frequency of post-injury seizures and current use of AEDs was observed; additionally, a high frequency of unjustified use of AEDs was noticed.

Introducción

En el paciente adulto, las dos lesiones cerebrales adquiridas más comunes son el traumatismo craneoencefálico (TCE) y la enfermedad vascular cerebral (EVC). Aunque dichas lesiones suelen presentarse en grupos etáreos muy distintos (el TCE es más frecuente en jóvenes y la EVC es más común en adultos mayores), las dos lesiones comparten algunas características clínicas y mecanismos fisiopatológicos. En conjunto, ambas patologías son responsables de la mayor parte de la discapacidad a nivel mundial en el adulto, y además, continúan siendo una importante causa de morbilidad.¹ En este sentido, estudios epidemiológicos recientes sugieren que la mortalidad aguda asociada con estas dos patologías va disminuyendo; sin embargo, no parece ocurrir lo mismo con las tasas de discapacidad secundaria o la severidad de la misma.²

Las lesiones cerebrales adquiridas condicionan diversos tipos de secuelas clínicas; entre ellas, motoras, del lenguaje, sensoriales, autonómicas, emocionales, trastornos del sueño, etcétera.³ En este sentido, una de las complicaciones más ampliamente descritas después de una lesión cerebral adquirida son las crisis convulsivas. Incluso, algunos estudios sugieren que la presencia de crisis convulsivas puede tener un efecto negativo sobre la recuperación funcional de los pacientes, aunque esto aún es materia de debate.⁴

En la literatura internacional, el término «epilepsia postraumática» (o después de EVC) se utiliza con frecuencia de manera indistinta junto con el término «crisis postraumáticas»; sin embargo, es prudente señalar que el término «epilepsia post-EVC» o «postraumática» debería reservarse para aquellos pacientes que presenten dos o más crisis no provocadas después de haber sufrido alguna lesión cerebral, mientras que el término «crisis postraumáticas» debería utilizarse para aquellos individuos que han presentado sólo una crisis en las mismas circunstancias.⁵ Dado que el intervalo que puede transcurrir desde la lesión hasta la ocurrencia de las crisis puede ser variable y extenderse hasta por más de 10 años, para el caso de las crisis postraumáticas se suele utilizar una clasificación que las divide según este intervalo en a) crisis de impacto

o inmediatas —cuando ocurren en el instante mismo del traumatismo—, b) crisis tempranas —cuando ocurren durante la primer semana de la lesión— y c) crisis tardías —cuando ocurren después de siete días de ocurrida la lesión—. ⁵

La frecuencia reportada de crisis después de un TCE es tremendamente variable y oscila desde < 2% hasta más del 30% de los casos; dicha variabilidad se explica por la diversidad de las características de los pacientes incluidos en los estudios epidemiológicos: variedad de edades, distintas severidades de trauma, mecanismos diferentes de lesión, tiempos de seguimiento, etcétera.⁵⁻⁷ De la misma forma, la frecuencia de crisis después de una EVC oscila desde 8.2 hasta 15%; una vez más, la variabilidad de las características de los sujetos incluidos en los estudios explica este rango de cifras.⁸⁻¹⁰ Los factores de riesgo identificados para desarrollar crisis postraumáticas son la severidad del traumatismo, la presencia de hematoma subdural, las fracturas deprimidas, el antecedente de alcoholismo y la edad temprana.¹¹ En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de crisis después de una EVC, están el EVC hemorrágico parenquimatoso, el EVC isquémico hemisférico, la severidad del EVC, el involucro hipocampal y la hemorragia subaracnoidea.¹²

Según los estudios epidemiológicos, la importancia de la clasificación temporal de las crisis postlesión radica en que las crisis que se presentan de forma tardía parecen entrañar un riesgo más elevado de recurrencia que las crisis de aparición temprana.¹⁰ La explicación que se ha dado a este fenómeno es que las crisis que ocurren durante la primera semana suelen estar provocadas por todos los mecanismos de daño secundario a los que está expuesto en ese momento el tejido cerebral (edema, inflamación, isquemia, hemorragia, estrés oxidante, excitotoxicidad, desequilibrio hidroelectrolítico, etcétera), mientras que las crisis que ocurren después de que la mayoría de esos mecanismos de daño ya han disminuido (crisis tardías), pueden representar la manifestación de que el daño tisular ha generado un verdadero proceso de epileptogénesis.¹²

Con base en las cifras de frecuencia de crisis postlesión cerebral y ante la posibilidad de que las crisis convulsivas afecten negativamente el pronóstico vital

o funcional de los pacientes, desde hace varias décadas se ha utilizado como una medida terapéutica (incluso rutinaria) la administración profiláctica de fármacos antiepilépticos (FAE) en individuos con una lesión cerebral aguda. Hasta el día de hoy, las guías internacionales de manejo agudo del TCE y la EVC no recomiendan el uso profiláctico sistemático de FAE o, en algunos casos, únicamente recomiendan la utilización de FAE durante el periodo agudo de la lesión cerebral; es decir, durante un máximo de siete días, ya que no existe evidencia que respalde que la administración más duradera de los FAE modifique a largo plazo el riesgo de crisis recurrentes o epilepsia.¹³⁻¹⁷

A pesar de que en la actualidad no existe evidencia clínica que sustente la utilidad del uso sistemático de la profilaxis antiepiléptica en las lesiones cerebrales, en la práctica clínica cotidiana existe la falsa creencia de que si bien los FAE profilácticos pueden no ser útiles para los enfermos, al menos no los perjudican más. Esto parece ser un error, ya que cada vez hay más evidencia de que el uso de FAE en personas que se recuperan de alguna lesión cerebral puede tener efectos negativos sobre la morbilidad o sobre el pronóstico funcional a largo plazo.^{18,19}

Considerando lo anterior, el objetivo del presente estudio piloto fue conocer la frecuencia y características de las crisis convulsivas después de lesiones cerebrales agudas, así como identificar la frecuencia, tipo y tiempo de utilización de FAE en una muestra de pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra» con secuelas de EVC y TCE. Lo anterior con la finalidad de documentar la frecuencia del uso injustificado de los FAE y discutir sus posibles implicaciones sobre la recuperación funcional de estos individuos.

Metodología

Para cumplir con este objetivo, se estructuró un cuestionario breve de autoaplicación en donde se recabó información en relación con la edad, sexo, tipo de lesión, tiempo de evolución, la presencia de crisis convulsivas, el momento y número de las mismas, el uso de fármacos antiepilépticos u otros fármacos, efectos adversos de los mismos, etcétera. Se entrevistó de manera aleatoria a un total 100 sujetos con secuelas de alguna lesión cerebral adquirida, ya fuera causada por TCE o EVC, que se encontraban siendo atendidos en el Servicio de Rehabilitación Neurológica del Instituto Nacional de Rehabilitación durante los meses de septiembre y octubre de 2013. Criterios de inclusión: personas con secuelas de EVC o TCE, de cualquier

género y edad, de cualquier tiempo de evolución, que pudieran responder ya fuera de manera directa o indirecta (familiar) todas las preguntas contenidas en el cuestionario. Criterios de exclusión: enfermos en los que el tipo de lesión cerebral no estuviera comprobado o diagnosticado, con diagnóstico de epilepsia o crisis convulsivas previas a la lesión, o bien, con uso de FAE antes de la lesión.

Análisis estadístico: para el análisis de la información se utilizaron medidas de tendencia central, promedio, media, moda, así como medidas de dispersión.

Resultados

Se incluyó un total de 100 pacientes, 80 con EVC y 20 con TCE. Del total, 57 fueron hombres y 43 mujeres. De los individuos con EVC, 56 fueron de origen isquémico y 24 de origen hemorrágico. El sujeto más joven incluido tenía 16 años y el mayor fue de 95 años, ambos pertenecientes al grupo de TCE. El promedio de edad en los enfermos de TCE fue de 37.3 años (DE: 20.8 años) y en los casos de EVC fue de 61.9 años (DE: 15.31 años); como era de esperarse, existió una diferencia significativa entre los promedios de edad de los grupos de EVC y TCE (U de Mann Whitney $p = 0.0001$) (Figura 1). En los casos de EVC, no se observó una predominancia de ningún sexo, pero en los de TCE se observó un franco predominio del sexo masculino (20% vs. 80%) (Figura 2). El tiempo de evolución promedio desde la lesión en las personas con EVC fue de 34.7 meses (DE 63.4 meses), y en aquellas con TCE fue de 33.1 meses (DE 41.4 meses).

Del total de pacientes encuestados, sólo 20 reportaron crisis convulsivas en algún momento de su evolu-

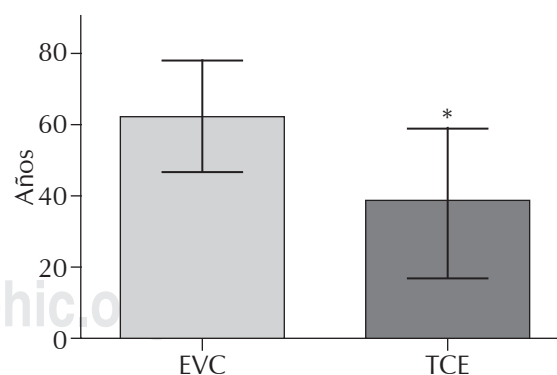


Figura 1. Muestra la edad promedio en ambos grupos de pacientes $\pm$ DE; se observó una diferencia significativa entre ambos grupos, con una edad promedio más baja en el grupo de TCE. U de Mann-Whitney $p = 0.0001$.

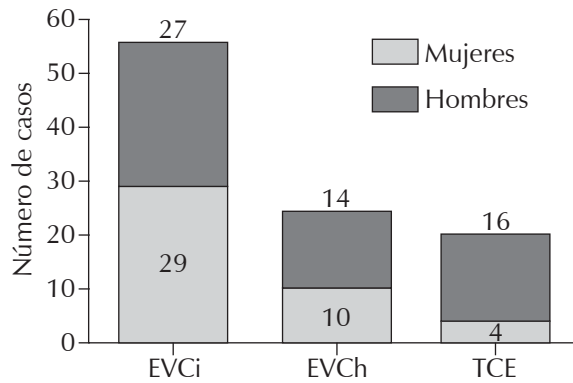


Figura 2. Muestra la distribución del número de casos por sexo entre las distintas lesiones cerebrales. Sólo se observó predominancia del sexo masculino en los casos de TCE.

ción; dentro de ellos, sólo el 25% ($n = 5$) las presentó de forma temprana, y el 75% de forma tardía ($n = 15$). De los que tuvieron crisis tardías, un 50% ($n = 10$) fue en los primeros cinco meses tras la lesión y 25% ($n = 5$) las tuvo entre los 7-18 meses postlesión; el tiempo máximo entre la lesión y el inicio de las crisis fue de 18 meses. El 75% de los individuos que presentaron al menos una crisis eran del sexo masculino ($n = 15$). Respecto al número de crisis que reportaron, el promedio fue de 5.3 crisis; sin embargo, el 45% de los pacientes describieron menos de cinco crisis durante toda su evolución.

Al dividirlos según su tipo de lesión, se encontró que de los sujetos con EVC isquémica, el 19% presentaron alguna crisis ($n = 10$); en la EVC hemorrágica, el 21% ($n = 5$); y en el TCE, el 25% ($n = 5$) (Figura 3). Del total de enfermos encuestados, se encontró que el 36% ($n = 36$) se encontraba actualmente tomando algún FAE. De estas 36 personas con uso de FAE, el 38.8% ($n = 14$) tenía antecedente de haber presentado al menos una crisis convulsiva, y el 61.2% ($n = 22$) no había presentado ninguna crisis (Figura 4); en estos 22 casos que no habían presentado ninguna crisis y tomaban FAE, el tiempo de evolución promedio desde la lesión fue de 21.14 meses (DE: 26.6 meses). Considerando el total de pacientes que presentaron al menos una crisis convulsiva ($n = 20$), el 70% ($n = 14$) recibieron algún FAE, mientras que el restante 30% ($n = 6$) no tenía medicación antiepiléptica (Figura 4).

El FAE que fue prescrito con más frecuencia fue la fenitoína (44% $n = 14$), seguida del valproato de magnesio (22% $n = 8$), y un 22% de los individuos se encontraba tomando más de un FAE.

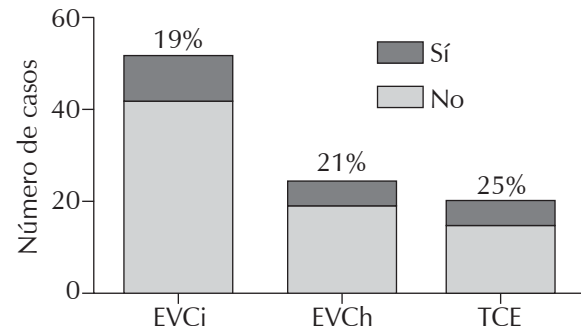


Figura 3. Frecuencia de crisis convulsivas entre los distintos tipos de lesión. La frecuencia de crisis fue más elevada en el grupo de EVC hemorrágica y TCE.

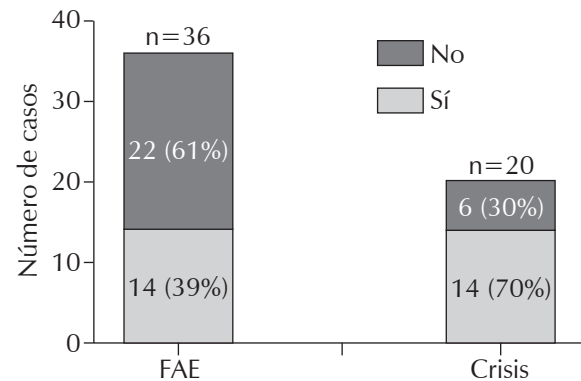


Figura 4. Relación entre la frecuencia de crisis convulsivas y el uso de FAE. En la columna de la izquierda se presenta la proporción de pacientes que tomaban algún FAE y habían cursado con crisis convulsivas; en la columna de la derecha se presenta la proporción de individuos con crisis convulsivas que se encontraban tomando algún FAE.

Discusión

Las crisis convulsivas son una complicación ampliamente descrita en la literatura médica después de diversas lesiones cerebrales, en especial, después de una lesión traumática o de origen vascular.²⁰ Sin embargo, la frecuencia reportada de estas crisis es tremendamente variable en la literatura, desde menos del 2% hasta más de 30% de los casos; esta discrepancia en las cifras tiene que ver con la gran heterogeneidad metodológica de los estudios epidemiológicos y de las características de los pacientes.^{5,7,21}

Con excepción de algunos estudios en los que se ha observado una alta frecuencia de crisis postlesión (generalmente en series de individuos con heridas cerebrales de guerra, arma de fuego, o en sujetos

con lesiones vasculares muy severas y extensas),²² la mayor parte de los estudios consideran a esta complicación como poco frecuente. Sin embargo, en la práctica clínica cotidiana es común la utilización de FAE de manera profiláctica, es decir, administrar el FAE aunque la persona no haya presentado ninguna crisis con la finalidad de «protegerla» o «disminuir la posibilidad» de que presente crisis en algún momento de su evolución. Más aún, las guías existentes de profilaxis antiepiléptica son muy imprecisas, únicamente recomiendan el uso profiláctico de FAE durante los primeros siete días de la lesión, y sólo en casos de TCE severo.¹³⁻¹⁷

Si bien existen algunos estudios que sugieren que la presencia de crisis convulsivas puede afectar negativamente en la morbilidad de un paciente que ha tenido una lesión cerebral,⁴ en realidad no existen suficientes estudios clínicos que hayan demostrado de manera contundente que la presencia de una sola crisis afecte de manera significativa el pronóstico vital o funcional de los individuos.²³ En la única condición donde está ampliamente demostrado el daño al tejido nervioso y el incremento de la mortalidad es en el estado epiléptico convulsivo.²⁴ Por otro lado, recientemente existe cada vez más evidencia acerca de los efectos negativos que pueden tener distintos fármacos de uso frecuente en los individuos que se encuentran recuperándose de alguna lesión cerebral.^{19,25-27}

Con todo esto en mente, en el presente estudio piloto observamos una frecuencia elevada de crisis después de TCE o EVC (20%); dicha frecuencia puede deberse a que la investigación se realizó con pacientes de un centro de referencia del área de rehabilitación (Instituto Nacional de Rehabilitación), lo cual puede provocar el sesgo de que los sujetos incluidos hayan cursado con lesiones más severas que las observadas en otras poblaciones, ya que la mayoría acude a este centro por secuelas que ocasionan una discapacidad significativa que requiere de rehabilitación. En un estudio previo similar realizado con enfermos de una unidad de rehabilitación, se encontró una frecuencia de crisis después de EVC de 9.3%, pero en él no se incluyeron casos con secuelas de TCE.²⁸ Por otra parte, el hecho de que en nuestro análisis fueran los pacientes o sus familiares quienes proporcionaran la información sobre sus antecedentes de crisis convulsivas, presupone un posible sesgo en la confiabilidad de la información, ya que no se contó con datos de sus expedientes clínicos previos a su ingreso al instituto.

Adicionalmente, al tratarse de un estudio piloto en donde se tomó de forma aleatoria una muestra de

100 individuos, en ella se tiene una franca predominancia de sujetos con EVC (80%) y sólo un reducido número casos con TCE (20%), por lo que resulta difícil comparar las características entre ambos grupos. En estudios futuros será importante realizar un muestreo equilibrado de ambas patologías para realizar un análisis comparativo más riguroso. A pesar de estas limitaciones, un hallazgo importante de este estudio es que existió una predominancia de crisis de presentación tardía (75%, $n = 15$), las cuales entrañan un riesgo —al menos teórico— de recurrencia; aun así, se observó que el 30% de ellos no se encontraba tomando actualmente ningún FAE. Por otro lado, la frecuencia de uso actual de FAE se encontró en 36%, lo cual es de llamar la atención porque según el tiempo de evolución promedio observado en nuestro estudio (> 30 meses), la mayoría de los sujetos tienen lesiones crónicas, por lo que sería esperable que sólo las personas que persistieran con crisis convulsivas continuaran consumiendo FAE. Otro hallazgo importante es que del total de pacientes que actualmente tomaban FAE, el 61% no tenía ningún antecedente de haber presentado crisis; es decir, que al menos de manera general, la mayoría de los individuos que toman actualmente FAE lo hacen de manera injustificada basándose en las guías clínicas más recientes.^{13,16} Esto nos da una idea sobre el uso indiscriminado de los FAE, por lo que aquí cobra especial relevancia la evidencia que existe sobre los efectos antineuroplásticos de los fármacos de uso frecuente. Existe evidencia tanto experimental como clínica de que algunos fármacos de uso común pueden tener efectos negativos sobre la neuroplasticidad; hasta este momento, los antiepilépticos como la fenitoína, el fenobarbital, las benzodiazepinas, los bloqueadores dopaminérgicos no selectivos como el haloperidol (ampliamente utilizado para manejar agitación o delirium en los pacientes con lesión cerebral), los bloqueadores adrenérgicos y los fármacos con acción anticolinérgica, entre otros, han mostrado tener efectos negativos sobre los procesos de neuroplasticidad, por lo que en primera instancia deberían evitarse (o prescribirse de una manera racional) en personas que se encuentren recuperándose de una lesión cerebral.^{25,29} La lista de fármacos con efectos negativos pareciera no ser tan larga, pero lo que en realidad sucede es que los efectos que ejercen los medicamentos de uso común en estos sujetos aún no han sido estudiados ni adecuada ni exhaustivamente, por lo que los efectos que pudieran tener la mayoría de los FAE sobre la neuroplasticidad son mayormente desconocidos.

Conclusiones

En el presente estudio piloto se observó una frecuencia elevada de crisis después de alguna lesión cerebral; dicha frecuencia resultó más elevada en pacientes con TCE y EVC de tipo hemorrágico. Existe una elevada frecuencia de uso crónico de FAE, y hasta en el 60% de los casos su uso no está completamente justificado. Dadas las implicaciones negativas que los FAE pueden tener sobre los procesos de neuroplasticidad, será necesario contar con estudios más amplios que documenten estas tendencias de uso indiscriminado y respalden o descarten los efectos clínicos negativos potenciales de los FAE; por otro lado, será importante realizar más investigación básica que permita apoyar o descartar los efectos negativos potenciales de los fármacos de uso común sobre los procesos de neuroplasticidad.

Bibliografía

- Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil.* 2006; 2: 375-378.
- Carrillo-Mora P. Situación actual del tratamiento y la rehabilitación de las lesiones cerebrales adquiridas en adultos. *Rev Invest Discapacidad.* 2014; 3: 190-193.
- Signoretti S, Vagnozzi R, Tavazzi B, Lazzarino G. Biochemical and neurochemical sequelae following mild traumatic brain injury: summary of experimental data and clinical implications. *Neurosurg Focus.* 2010; 29: E1.
- Asikainen I, Kaste M, Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. *Epilepsia.* 1998; 40: 584-589.
- Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy; a critical review. *Epilepsia.* 2003; 44: 11-17.
- Zhao Y, Wu H, Wang X, Li J, Zhang S. Clinical epidemiology of posttraumatic epilepsy in a group of Chinese patients. *Seizure.* 2012; 21: 322-326.
- Wang H, Xin T, Sun X, Wang S, Guo H, Holton-Burke C et al. Post-traumatic seizures—a prospective, multicenter, large case study after head injury in China. *Epilepsy Res.* 2013; 107: 272-278.
- Paolucci S, Silverstri G, Lubich S et al. Post stroke late seizures and their role in rehabilitation of inpatients. *Epilepsia.* 1997; 38: 266-270.
- Jungehulsing GJ, Heuschmann PU, Holtkamp M, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL. Incidence and predictors of post-stroke epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2013; 127: 427-430.
- 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.
- Cesnik E, Casetta I, Granieri E. Post-traumatic epilepsy: review. *J Neurol Neurophysiol.* 2013; S2: 009. doi: 10.4172/2155-9562.S2-009.
- Myint PK, Staufenberg EFA, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad Med J.* 2006; 82: 568-572.
- Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003; 60: 10-16.
- Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke.* 2007; 38: 1655-1711.
- Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell-Hammond FF, Harris OA et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIII. Antiseizure prophylaxis. *J Neurotrauma.* 2007; 24 Suppl 1: S83-S86.
- Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2010; 41: 2108-2129.
- Steiner T, Al-Shahi-Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L et al. European Stroke Organization (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014; 9: 840-855.
- Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JI, Goldenberg FD et al. Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg.* 2007; 107: 253-260.
- Bhullar IS, Johnson D, Paul JP, Kerwin AJ, Tepas JJ 3rd, Frykberg ER. More harm than good: antiseizure prophylaxis after traumatic brain injury does not decrease seizure rates but may inhibit functional recovery. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76: 54-60.
- Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Manju M. Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006; 108: 433-439.
- Chen TC, Chen YY, Cheng PY, Lai CH. The incidence rate of post-stroke epilepsy: a 5-year follow-up study in Taiwan. *Epilepsy Res.* 2012; 102: 188-194.
- Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, Grafman J, Amin D, Dillon JD. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam head injury study. *Neurology.* 1985; 35: 1406-1414.
- Rocha RL, Lopez-Meraz ML, Niquet J, Wasterlain CG. Do single seizures cause neuronal death in the human hippocampus? *Epilepsy Curr.* 2007; 7: 77-81.
- Huff JS, Melnick ER, Tomaszewski CA, Thiessen ME, Jagoda AS, Fesmire FM. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients

- presenting to the emergency department with seizures. *Ann Emerg Med.* 2014; 63: 437-447.
25. Goldstein LB. Prescribing of potentially harmful drugs to patients admitted to hospital after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995; 58: 753-755.
26. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapovich N, Parra A, Commichau C et al. Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2005; 3: 583-587.
27. Nadeau SE, Lu X, Dobkin B, Wu SS, Dai YE, Duncan PW. A prospective test of the late effects of potentially antineuroplastic drugs in a stroke rehabilitation study. *Int J Stroke.* 2014; 9: 449-456.
28. Teasell RW, McRae MP. Poststroke seizures in stroke rehabilitation patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1999; 8: 84-87.
29. Goldstein LB. Potential effects of common drugs on stroke recovery. *Arch Neurol.* 1998; 55: 454-456.